

# Interferón: 50 años después (1957-2007)

Dolores Ramos-Bello<sup>a</sup> y Francisco Ramos-Niembro<sup>b\*</sup>

<sup>a</sup>Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, NL, México

<sup>b</sup>Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas, Universidad Veracruzana, Veracruz, Ver., México

Recibido en su versión modificada: 27 de septiembre de 2007

Aceptado: 28 de septiembre de 2007

## RESUMEN

Identificados inicialmente como un mecanismo de defensa contra las infecciones virales, en el transcurso de los últimos 50 años se ha definido que los interferones forman parte de la extensa familia de las citocinas, sustancias indispensables para el funcionamiento del sistema inmunológico. Debido a sus diversas funciones pleiotrópicas, los interferones fueron las primeras citocinas empleadas para el manejo de una amplia gama de padecimientos, propiedades que progresivamente los han colocado como medicamentos de primera elección para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, esclerosis múltiple, algunas leucemias, melanoma, etc. No obstante, la administración de dosis suprafisiológicas de interferones con fines terapéuticos, independientemente de su indicación primaria, se han asociado con toxicidad importante, incluyendo la inducción de autoinmunidad y más de 30 enfermedades autoinmunes diferentes.

### Palabras clave:

Interferón, citocinas, función pleiotrópica

## SUMMARY

Initially identified as a defense mechanism against viral infections, in the last 50 years interferons have been defined a group of substances belonging to the cytokine family indispensable for the normal functioning of the immune system. Derived from their pleiotropic functions interferons were the first biological products used to treat several diseases. Their properties have progressively placed them as the first treatment choice for chronic infection with hepatitis B virus, hepatitis C virus, multiple sclerosis, some forms of leukemia, melanoma, etc. It has been noted however that the administration of supra physiological doses of interferons with therapeutic objectives, independently of its primary indication, has been associated with significant toxicity, including autoimmunity and induction of more than thirty different autoimmune diseases.

### Key words:

Interferon, cytokines, pleiotropic function

## Introducción

Sospechada y sugerida inicialmente por Magrasi y Hoskins en 1935,<sup>1</sup> la elaboración de sustancias con actividad antiviral posterior a la invasión del huésped por dichos agentes fue reportada y documentada por primera vez hace cinco décadas por Alick Isaacs, Jean Lindenmann y Robin Valentine,<sup>2,3</sup> autores que en 1957 publicaron en la edición del 12 de septiembre del *Proceedings of the Royal Society of London, Series B, Biological Science*, dos trabajos seminales sobre lo que en su momento denominaron *virus interference*, proceso mediado por una sustancia denominada interferón por sus propios descubridores.

En el primero de ellos, Isaacs y Lindenmann<sup>2</sup> identificaron desde las primeras tres horas de incubación del virus de influenza A de Melbourne inactivado por calor en células de membrana coriónica, la producción de un factor que confería a otras células resistencia para ser infectadas por dicho virus. En el segundo trabajo publicado simultáneamente por Isaacs, Lindenmann y Valentine,<sup>3</sup> se definió que dicho factor,

el interferón, era una sustancia muy pequeña, producida por las células retadas con el virus de influenza A, estable al menos por dos semanas a 2 °C, termosensible a 56 °C durante una hora, no inactivado por los anticuerpos séricos, y con capacidad de interferir en ensayos semejantes la replicación de al menos otros cuatro virus: mixovirus, virus Sendai, virus Newcastle y virus de viruela, induciendo un estado antiviral dentro de la célula del huésped, es decir, la convierte en una unidad inhóspita para la replicación viral.

A partir de entonces, progresivamente se ha definido que el interferón (IFN) representa en realidad una familia numerosa de productos, es decir, los interferones, polipéptidos producidos por diversas células y con funciones pleiotrópicas, entre las que destacan por su importancia, además de su potente propiedad antiviral, sus funciones inmunorreguladoras sobre las células encargadas de la respuesta inmune, su capacidad antiproliferativa *in vivo* y su potencial antiinflamatorio, propiedades que se han explorado y explotado con fines terapéuticos con gran éxito en las últimas tres décadas.<sup>4-10</sup>

\*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Francisco Ramos-Niembro. Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas, Universidad Veracruzana, Agustín de Iturbide s/n, entre Carmen Serdán y 20 de Noviembre, Col. Centro, 91700 Veracruz, Veracruz, México. Tel.: (229) 931 8011. Fax (229) 932 2292. Correo electrónico: ramos\_niembro@hotmail.com; ramos\_niembro@yahoo.com.mx.

Al cumplirse en el año 2007 cincuenta años del descubrimiento de este producto biológico decidimos no dejar pasar de largo el momento histórico, mediante la realización de una revisión *à vol d'oiseau* sobre algunos de los enormes conocimientos alcanzados sobre el interferón, producto hoy en día con una literatura sumamente extensa y prácticamente imposible de resumir, no en un artículo, sino en varios libros, afirmación que es sustentada en las 106 270 citas bibliográficas capturadas en la base de datos de PubMed al día 12 de septiembre de 2007, utilizando en la búsqueda de manera aislada la palabra interferón, literatura no superada por ninguna otra citocina, y de la cual hemos seleccionado algunos hechos relevantes que se mencionan en el Cuadro I, mismos que representan el marco de esta breve revisión.<sup>2,3,11-41</sup>

## Los interferones

Los interferones forman parte de la familia de las citocinas (*cito*=célula, *kine*=cinético) o interleucinas (interleucinas=proteínas de comunicación entre los leucocitos), las cuales son un grupo numeroso (aproximadamente 70 a 100) y heterogéneo

de glicoproteínas (dímeros o heterodímeros), usualmente de 5 a 50 kDa, conformadas en promedio por aproximadamente 150 aminoácidos, muy activas a concentraciones bajas, y relacionadas íntimamente con el envío de señales indispensables en el proceso de comunicación intercelular de diversas células, particularmente las encargadas de la respuesta inmune.<sup>42</sup> Clasificadas de diversa manera, algunas de ellas, como precisamente sucede con el interferón, se ha decidido conservar su denominación original, todo encaminado a no causar mayor confusión en un terreno de actualización permanente y de rica historia, con promedio de 5.8 artículos publicados diariamente desde su descripción, cifra derivada de dividir entre el tiempo transcurrido las citas bibliográficas capturadas en la base de datos PubMed en los últimos 50 años.

Si bien durante mucho tiempo se empleó (y de hecho algunos autores la siguen empleando) la nomenclatura propuesta en 1980, cuando el interferón se clasificó en tres grandes grupos: IFN $\alpha$ , IFN $\beta$  e IFN $\gamma$ ,<sup>24</sup> más adelante la clasificación se ha basado en las secuencias génicas, sistema en el que el interferón leucocitario se denomina IFN $\alpha$  e IFN $\omega$ , el producido por fibroblastos se denomina IFN $\beta$ , y el interferón inmune es el IFN $\gamma$ .<sup>43</sup>

**Cuadro I. Hallazgos históricos relacionados con el interferón (IFN), 1957-2007<sup>2,3,11-41</sup>**

Año	Hallazgo	Autores	Referencia
1957	Identificación del interferón	Alick Isaacs, Jean Lindenmann Robin Valentine	2,3
1964	Inducción de IFN por bacterias y endotoxinas	Monto Ho	11
1965	Identificación del IFN tipo II (IFN $\gamma$ ) y su inducción por fitohemaglutinina	E. Frederick Wheelock	12
1967	Inducción de IFN por ARN de doble cadena	A. Kirk Field, et al.	13
1968	IFN inhibe en animales el crecimiento tumoral	Ion Gresser, et al.	14,15
1975	Identificación de dos subtipos diferentes de IFN: IFN $\alpha$ e IFN $\beta$	Edward A. Havell, et al.	16
1976	Utilidad del IFN en la hepatitis B	Harry B. Greenberg, et al.	17
1978	IFN intralesional en melanoma	Julius S. Horoszewicz, et al	18
1980	Aislamiento y secuenciación del IFN $\beta$ cADN	T. Taniguchi, et al.	19
	Aislamiento y secuenciación del IFN $\alpha$ cADN	S. Nagaata, et al.	20
	Purificación y secuenciación parcial del IFN $\alpha$ e IFN $\beta$	Ernest Knigh, et al.	21
	Nomenclatura actual del IFN	Kathryn C. Zoon, et al.	22
		Varios	23
1981	IFN intratecal en la esclerosis múltiple	Lawrence Jacobs, et al.	24
1982	Aislamiento y secuenciación del ADN del IFN $\gamma$ humano	Patrick W. Gray y David V. Goeddel	25
1983	Utilidad del IFN en sarcoma de Kaposi	Susan E Krown, et al.	26
1984	Utilidad del IFN en leucemia de células peludas	Jorge Quesada, et al.	27
1985	Desarrollo de autoinmunidad y enfermedades autoinmunes posterior al empleo de IFN	Varios	28-30
1987-1988	Aislamiento, identificación y clonación del receptor del IFN $\gamma$	Varios	31-34
1988	IFN en la enfermedad granulomatosa crónica	R. Alan B. Ezekowitz, et al. Joan M.G. Sechler, et al.	35 36
1989	Utilidad del IFN en la hepatitis C crónica	Gary L. Davis, et al. Adrian M. Di Bisceglie, et al.	37 38
1992	Utilidad del IFN en osteopetrosis	L. Lyndon Key, et al.	39
1992	Identificación de JAK-STAT como la principal vía de activación de genes por el IFN	Laura Velásquez, et al.	40
2001	Los TLR3 reconocen ARN de doble cadena e inducen la producción de IFN tipo I	Lena Alexopoulou, et al.	41

Identificados originalmente en el contexto de la respuesta inmune innata a infecciones virales, es decir, estimulación mediada por agentes exógenos, más adelante se ha definido que la producción de algunos interferones forma parte de la respuesta inmune adaptativa del huésped. Así, su producción también puede desencadenarse posterior al contacto con bacterias, hongos, protozoarios y diversas sustancias, incluyendo la estimulación por otras citocinas, entre ellas el factor estimulador de colonias (CSF1=*colony-stimulating factor-1*), interleucina-1 (IL1), IL2, factor de necrosis tumoral alfa (FNT $\alpha$ ), etcétera,<sup>4,44</sup> e incluso, a través de estímulos endógenos.<sup>45</sup>

Por cierto, las observaciones iniciales de Field y colaboradores,<sup>13</sup> publicadas en 1967, en el sentido de que los ácidos nucleicos, polinucleóticos (poli I:C), y específicamente el ARN de doble cadena son estímulos potentes para la producción de interferón, en años más recientes han cobrado particular interés derivado de los hallazgos de Alexopoulos y colaboradores,<sup>41</sup> quienes han informado que los TLR3 (receptores tipo *Toll* o TLR=*Toll like receptors*), moléculas que reconocen agentes patógenos a través del mecanismo denominado *patrones moleculares de reconocimiento de patógenos* o PAMP (*pathogen-associated molecular patterns*), inducen la activación del NF-kappaB (NF- $\kappa$ B=*nuclear factor-kappa B*) y la producción de IFN $\alpha$  posterior al reconocimiento de ARN de doble cadena por dichas estructuras.

El IFN $\alpha$  y el IFN $\beta$  comparten diversas características estructurales y funcionales: afinidad por el mismo receptor y capacidad de inducir mayor actividad antiviral que el IFN $\gamma$ , y por tanto, a menudo son referidos como interferón tipo I o antivirales. En contrapartida, el IFN $\gamma$ , interferón tipo II o interferón inmune, se caracteriza por tener mayor capacidad inmunorreguladora.<sup>6</sup> Por cierto, cabe destacar que el tipo de interferón producido depende tanto de la naturaleza de la célula como del estímulo disparador.<sup>4</sup> Así, los interferones de tipo I son producidos por casi todas las células después de la exposición a virus ARN de doble cadena, polipéptidos y algunas citocinas, en tanto que el interferón tipo II es producido fundamentalmente por linfocitos T y células asesinas naturales o NK (*natural killer*) posterior a numerosos estímulos inmunológicos, antígenos de células T, etcétera, por mencionar los más relevantes. Como se menciona más adelante, las actividades de los interferones, principalmente de los IFN $\alpha$  y  $\beta$  se sobreponen entre sí, lo que no significa que la deficiencia de uno pueda ser compensada eventualmente *ad integrum* por el otro, es decir, la pérdida de la producción de IFN $\beta$  no puede ser compensada por los diferentes subtipos de IFN $\alpha$ , situación que predispone al organismo a ser altamente susceptible a infecciones virales.<sup>46</sup> Purificados por primera vez en 1978 mediante diversas técnicas y producidos en la actualidad a gran escala mediante la tecnología de ingeniería genética,<sup>47</sup> los interferones han sido el detonante de la terapia biológica en el tratamiento de múltiples enfermedades.

## Principales mecanismos de acción

Todos los interferones poseen actividad especie-específicos, de tal suerte que muy a pesar de su gran homología entre las

diferentes especies, los mismos no pueden ser utilizados a través de ellas. Como se ha mencionado, además de su actividad antiviral intrínseca identificada desde los primeros trabajos, todos los interferones tienen numerosas funciones inmunorreguladoras, antiproliferativas y antiinflamatorias que se sobreponen entre los mismos y a los de otras citocinas.

### Actividad antiviral

La potente actividad antiviral del interferón no es una característica constitutiva de los mismos, sino más bien el resultado de la inducción y expresión de numerosos genes con actividad antiviral, hecho que ha quedado manifiesto en los ratones deficientes de IFN $\alpha$  o IFN $\beta$ , los cuales son muy susceptibles al desarrollo de infecciones virales de todo tipo.<sup>48</sup> Aunque definitivamente existen varias vías, uno de los principales efectos inhibitorios para muchos virus es el bloqueo de la síntesis proteínica por medio de la inducción de diversas proteínas con capacidad para segmentar tARN de una hélice, tanto celulares como víricos, impidiendo la elongación del péptido. De la misma manera, los interferones logran la inactivación de proteínas que participan en la síntesis proteínica e inducen apoptosis, inhibiendo la replicación viral en diversas etapas.<sup>9,10,48</sup>

### Actividad inmunorreguladora

Los numerosos efectos inmunorreguladores (pleiotrópicos) de los interferones han causado mucho interés en años recientes. Los interferones inducen la maduración y activación de células dendríticas, incrementan en las mismas la expresión de moléculas del sistema principal de histocompatibilidad (MHC=*major histocompatibility complex*) de clase I y clase II, citocinas y receptores de citocinas, así como de moléculas coestimuladoras, todo lo cual facilita la presentación de antígenos y la activación de las células inmunes.<sup>49</sup> De igual manera, los interferones estimulan la activación de linfocitos T citotóxicos e incrementan su sobrevivencia, en tanto que en los linfocitos B disminuyen su umbral de activación, aumentan su diferenciación, su producción de anticuerpos y favorecen el cambio de isotipo de inmunoglobulinas.<sup>49</sup> En la serie monocítica-macrofágica estimula la expresión de TLR1, TLR2, TLR3 y TLR7, incrementa su actividad microbicida y estimula la expresión de óxido nítrico. Por último, dada su participación inequívoca en algunos padecimientos de naturaleza autoinmune, se ha sugerido que los interferones sirven como puente entre la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa, y, por tanto, pueden ser calificados como "hormonas de estrés" en el sistema inmune, las cuales alertan sobre el daño y contribuyen a su activación.<sup>49</sup>

### Actividad antiproliferativa

Lejos de ser entendidas de manera apropiada, las propiedades antiproliferativas del interferón identificadas desde 1969 en modelos murinos por Gresser y colaboradores,<sup>14,15</sup> derivan de mecanismos inmunológicos y no inmunológicos. Los primeros se pueden subdividir a su vez en directos y en

indirectos; de los directos se enfatiza la propiedad de inhibir el crecimiento de las células tumorales a diferentes niveles del ciclo celular, así como sus efectos proapoptóticos a través de la inducción de componentes intracelulares que promueven la muerte celular programada (caspasas). De los mecanismos indirectos se menciona que los interferones tienen la propiedad de activar linfocitos T citotóxicos, células NK y monocitos y a través de ello contribuir a la destrucción de células tumorales. Por último, de los efectos no inmunológicos se destacan su propiedad antiangiogénica mediada por la inducción de citocinas angiostáticas.<sup>50,51</sup>

### Actividad antiinflamatoria

La actividad antiinflamatoria de los interferones ha sido demostrada ampliamente en diversos modelos animales y en humanos.<sup>10</sup> De los primeros cabe destacar tres situaciones: primero, las observaciones de Veldhuis y colaboradores,<sup>52</sup> quienes han informado que la administración de IFN $\beta$  protege a ratas de la respuesta inflamatoria inducida experimentalmente por isquemia, protección demostrada por la reducción significativa de la infiltración de leucocitos polimorfonucleares y disminución de la ruptura de la barrera hemoencefálica. Segundo, Triantaphyllopoulos y colaboradores<sup>53</sup> han informado que la administración de IFN $\beta$  reduce la magnitud de la artritis inducida por colágena bovina o CIA (*collagen-induced arthritis*). Tercero, la encefalitis autoinmune mediada por células T e inducida experimentalmente en ratas, tanto de manera activa como pasiva, puede ser inhibida mediante la administración de interferón tipo I.<sup>54</sup> De la contraparte humana mencionaremos fundamentalmente el papel protector del IFN $\beta$  en la esclerosis múltiple, efectos reportados inicialmente por Jacobs y colaboradores,<sup>24</sup> mismos que parecen estar mediados entre otros mecanismos por el incremento de los niveles de VCAM1 (*vascular cell adhesion molecule-1*) soluble, lo cual interfiere la cascada de adhesión leucocitaria,<sup>55,56</sup> así como disminución de los niveles séricos de MMP9 (*matrix metalloproteinase-9*)<sup>56</sup> e incremento de TIMP1 (*tissue inhibitor of MMP-type 1*).<sup>57</sup>

### Receptores de membrana

Fisiológicamente, de manera semejante a lo que ocurre con casi todas las citocinas conocidas, las diversas funciones biológicas de los interferones se logran a través de su interacción con receptores específicos presentes en la membrana celular, evento que posterior a su internalización —por endocitosis— va seguido entre otros eventos de la inducción de enzimas celulares, generación de señales y activación de vías de transducción, que a su vez conducen a la activación de otros genes y sistemas enzimáticos y, eventualmente, a su degradación.<sup>6,8,9,47,58</sup>

Actualmente se reconocen dos tipos de receptores de membrana de los interferones, el receptor tipo I y el receptor II, cuya densidad, es decir, el número de los mismos, varía desde cientos a miles (por célula) entre las diferentes células. El receptor de interferón tipo I, utilizado y compartido

por IFN $\alpha$ , IFN $\beta$ , IFN $\omega$  e IFN $\tau$ , tiene dos subunidades denominadas IFNAR1 e IFNAR2 (IFNR=*interferon receptor*). Por su parte, el receptor tipo II o IFNGR (*interferon- $\gamma$  receptor*), al cual sólo puede unirse IFN $\gamma$ , es un complejo tetramérico formado por dos cadenas alfa y dos cadenas beta.<sup>6,8,9,59,60</sup>

Ambos receptores tienen dominios intracelulares que se asocian con cinasas citoplásmicas: tirosina cinasa-2 y Janus cinasa-1 con el receptor tipo I, y Janus-cinasa 2 con el receptor tipo II,<sup>6,9</sup> y a la vez comparten el mecanismo del inicio de las señales de transducción,<sup>50,60</sup> fosforilando las proteínas traductoras de señal y activadoras de la transcripción o STAT (*signal transducer and activator of transcription protein*), STAT113, STAT84 y STAT91 en el caso del interferón tipo I y STAT91 para IFN $\gamma$ .<sup>6,9</sup> Las proteínas STAT fosforiladas se transportan hacia el núcleo, donde actúan como factores de transcripción, activando un conjunto de genes llamados genes estimulados por interferón (*ISG=interferon-stimulated genes*), dando como resultado final la inducción de diversos ARN mensajeros.

Cabe destacar que las vías de transducción, así como los genes que son activados por los interferones tipo I y II, se sobreponen entre sí, por lo cual comparten algunas de sus funciones; sin embargo, los diferentes interferones también tienen funciones que no se sobreponen entre sí, hecho derivado de que son producidos en diferentes partes del organismo o por diferentes células, en respuesta a estímulos diferentes.

### Interferón alfa (IFN $\alpha$ )

IFN $\alpha$  es el más antiguo de todos, tiene más de 20 subtipos diferentes y representa una familia de proteínas homólogas, cada una con capacidades únicas. En el humano los genes que lo codifican se localizan en el brazo corto del cromosoma 9, en tanto que los genes de su receptor se localizan en el brazo corto del cromosoma 21.<sup>7,8,61</sup> Si bien la mayoría de las células humanas pueden producir pequeñas cantidades, el IFN $\alpha$  es producido principalmente por células mononucleares de sangre periférica (motivo por el cual se le denominó interferón leucocitario), linfocitos B y macrófagos. De todas ellas, una subpoblación denominada NIPC/PDC (NIPC=célula natural productora de interferón; PDC=célula dendrítica plasmocitoides inmadura), la cual representa < 1% de las células mononucleares de la sangre periférica, parece ser la más especializada para la producción de interferón, alcanzando sintetizar aproximadamente  $1 \times 10^9$  moléculas en un lapso de 12 horas.<sup>62</sup> Pese a ello, virtualmente todas las células somáticas pueden producirlo como consecuencia de una invasión viral (Cuadro II).<sup>7,8,61</sup>

La producción del IFN $\alpha$  ocurre desde las primeras horas del contacto viral. Una vez producido, sus efectos biológicos *in situ* son inmediatos y algunos de ellos, como la transcripción de genes, ocurre al cabo de cinco minutos de la exposición de las células blanco con el mismo, proceso que al no requerir de la síntesis de proteínas *de novo* se considera está mediado por la modulación de factores preexistentes.<sup>7,8,61</sup> Como se ha mencionado, los distintos subtipos de IFN $\alpha$  muestran diferencias significativas en su capacidad

**Cuadro II. Características básicas de los interferones humanos**<sup>5,7,8,61,62,71,76,78,79</sup>

	IFN $\alpha$	IFN $\beta$	IFN $\gamma$
Codificación	Cromosoma 9 (9p21-ter)	Cromosoma 9 (9p21-pter)	Cromosoma 12 (12q24.1)
Intrones	Ninguno	Ninguno	Tres
Codificación del receptor	Cromosoma 21	Cromosoma 21	Cromosoma 6
Producción	NIPC/PDC Leucocitos Linfocitos B Macrófagos Fibroblastos Ubicua	Fibroblastos Macrófagos Leucocitos Ubicua	Linfocitos T <sub>H</sub> 1 Linfocito T CD8 <sup>+</sup> Macrófagos Células NK
Subtipos	> 20	Dos	Uno
Estructura	165-172 AA	166 AA	143 AA
Principales efectos biológicos	Antiviral ↓ del crecimiento Inmunomodulador Antitumoral Activación CD Activación células B ↑ de la expresión de moléculas del MHC ↑ de la expresión de TLR	Antiviral ↓ del crecimiento Inmunomodulador Antitumoral Activación CD Activación células B ↑ de la expresión de moléculas del MHC ↑ de la expresión de TLR	Inmunomodulador
Homología interespecies	70%	65-70%	40-65%
Actividad	Especie-específico	Especie-específico	Especie-específico

IFN $\alpha$ =interferón alfa; IFN $\beta$ =interferón beta; IFN $\gamma$ =interferón gamma; NIPC/PDC=NIPC=células naturales productoras de interferón; PDC=células dendríticas plasmocitoides inmaduras; AA=aminoácidos; CD=células dendríticas; MHC=major histocompatibility complex; TLR=Toll like receptors

para inducir actividad antiviral, lo que se sugiere que podría ser causado porque tienen diferente afinidad a la unión al receptor. Así mismo el IFN $\alpha$  tiene la capacidad de promover el crecimiento, diferenciación y función de diferentes células del sistema inmune, y aunado a esto puede modificar la actividad de células inmunes activadas para interactuar con células malignas o con células infectadas por virus.<sup>63</sup>

Sin poder entrar en detalles sobre este tema por no corresponder a los propósitos de esta revisión, por su relevancia se enfatiza que se han informado niveles elevados de IFN $\alpha$  en pacientes con lupus eritematoso generalizado, los cuales correlacionan con la actividad de la enfermedad,<sup>64-66</sup> padecimiento en el cual se ha postulado que esta citocina puede contribuir a su patogénesis a través de disminuir la tolerancia inmunológica y por tanto favorecer la autorreactividad.<sup>49</sup> De la misma manera se menciona que en otras enfermedades autoinmunes se han identificado evidencias de activación del IFN $\alpha$ , entre ellas diabetes mellitus insulino dependiente,<sup>67</sup> síndrome de Sjögren,<sup>68</sup> dermatomiositis<sup>69</sup> y cirrosis biliar primaria.<sup>70</sup>

## Interferón beta (IFN $\beta$ )

El IFN $\beta$  está relacionado y comparte muchas de las características referidas previamente para IFN $\alpha$ , incluyendo el cromosoma donde es codificado y su receptor, sitio por el cual

ambos compiten. Aunque el IFN $\beta$  es sintetizado fundamentalmente por los fibroblastos, en condiciones y bajo estímulos apropiados, prácticamente todas las células pueden producirlo. Sus principales efectos biológicos son semejantes a los de IFN $\alpha$ : actividad antiviral, capacidad antiproliferativa, efectos inmunomoduladores y actividad antitumoral (Cuadro II).<sup>7,8,71</sup>

De los efectos comunes de IFN $\alpha$  e IFN $\beta$  cabe destacar su capacidad para modificar la producción de anticuerpos, la estimulación de los linfocitos T citotóxicos, incrementar la expresión de moléculas del MHC, reclutar células NK, macrófagos, etcétera, e inhibir la proliferación de numerosos tipos de células *in vitro* e *in vivo* a través de mecanismo citostáticos.<sup>7,71</sup> Además de una farmacocinética diferente, las principales diferencias entre IFN $\beta$  e IFN $\alpha$  son los mecanismos moleculares de la inducción del IFN $\beta$ , incluyendo la posibilidad de su producción espontánea o autocrina.<sup>7,71</sup> Por cierto, se ha informado incremento de la expresión de IFN $\beta$  en fibroblastos, macrófagos y células dendríticas de la membrana sinovial de los pacientes con artritis reumatoide, hecho que se ha interpretado como mecanismo compensatorio para inhibir la inflamación en dicho proceso.<sup>72</sup>

## Interferón gamma (IFN $\gamma$ )

El IFN $\gamma$  fue identificado en 1965 por Wheelock y colaboradores<sup>73</sup> como una sustancia producida por leucocitos en cultivo

en respuesta mitógenos, específicamente fitohemaglutinina. Aislado y parcialmente caracterizado por primera vez en 1981,<sup>74</sup> su genoma fue clonado en el mismo año.<sup>75</sup> Codificado por genes localizados en el brazo largo del cromosoma 12, el IFN $\gamma$  actúa fundamentalmente sobre los macrófagos, motivo por el cual inicialmente se denominó "factor activador de macrófagos".<sup>76</sup> Producido principalmente por linfocitos T de ayuda activados (T<sub>H</sub>1), macrófagos y células NK en respuesta a estímulos antigénicos,<sup>7,77</sup> el IFN $\gamma$ , también denominado interferón inmune, estructural y funcionalmente es muy diferente de IFN $\alpha$  y de IFN $\beta$ ;<sup>78</sup> por ende, no es de extrañar que se fije a un receptor de membrana diferente codificado por genes localizados en el cromosoma 6 humano (Cuadro II).

El IFN $\gamma$  es producido por las células T<sub>H</sub>1 durante la respuesta inmune adaptativa. Una vez liberado ejerce numerosos efectos sobre las células inmunocompetentes: activación de monocitos y macrófagos, inducción de moléculas del MHC de clase I y II y receptores Fc en macrófagos, inhibición del crecimiento celular y de la multiplicación intracelular de virus y otros agentes infecciosos, modulación de la síntesis de otras citocinas como FNT $\alpha$  e inmunoglobulinas, de las cuales facilita la producción de IgG<sub>2</sub> e inhibe la producción de IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>3</sub> e IgE, respetando la producción de IgM.<sup>5,7,77</sup>

La estimulación de los macrófagos por parte del IFN $\gamma$  les confiere incrementar su actividad antibacteriana y antitumoral de manera directa e interviene en el procesamiento y presentación de antígenos. El incremento de su capacidad microbicida deriva de la inducción de diferentes sistemas que favorecen la destrucción bacteriana, efectos que igualmente son inducidos en los neutrófilos.<sup>76</sup> Una característica que lo distingue de los otros interferones es la capacidad para coordinar la transición de inmunidad innata a inmunidad específica a través de diferentes mecanismos: facilitación de la producción de células T<sub>H</sub>1 por medio del aumento en la producción de IL12 en las CPA e inducción directa del cambio de isotipo de inmunoglobulinas en células B.<sup>76</sup> Por último se menciona que el IFN $\gamma$  también promueve el desarrollo a T<sub>H</sub>1 al aumentar la secreción de IL12 en los macrófagos.<sup>79</sup>

## Principales aplicaciones clínicas de los interferones

Aunque el potencial terapéutico del interferón fue sugerido muy pocos años después de su identificación, no fue sino con la definición progresiva de las diversas funciones inmunomoduladoras referidas, aunadas a su producción ilimitada por diversas técnicas de ingeniería genética, particularmente de ADN recombinante, lo que ha permitido su empleo en numerosos procesos de diversa etiología.

En efecto, aunque el interferón comenzó como un agente antiviral, con el paso del tiempo se ha convertido en el primer producto biológico para el tratamiento de diferentes enfermedades como cáncer, infecciones virales crónicas, esclerosis múltiple, etcétera. Como puede apreciarse en el cuadro III, se encuentran disponibles para su empleo rutina-

rio numerosos preparados comerciales basados en diversos tipos de interferones, con los cuales se han reportado resultados alentadores en las entidades en las cuales está aprobado su empleo y en otras más, la mayoría de los cuales existen en nuestro medio.<sup>5,80</sup>

En un intento de alargar la vida media del interferón, en años recientes se ha recurrido al procedimiento de pegilación, hecho que si bien logra el objetivo deseado, también se ha asociado con diversos efectos adversos.

### Interferón en la infección crónica por el virus de la hepatitis B

La hepatitis B es una de las infecciones virales más comunes alrededor del mundo, estimándose que alrededor de 350 millones de individuos a nivel mundial tienen infección crónica, mismos que están en riesgo de desarrollar cirrosis hepática o carcinoma hepatocelular.<sup>81</sup> Aunque hoy en día se dispone de los interferones producidos a gran escala mediante técnica de ingeniería genética, incluso preparaciones a las cuales se le ha agregado polietilenglicol (interferón pegilado), lo cual incrementa su vida media y su tasa de respuesta, los estudios pioneros del empleo del interferón en la hepatitis B se iniciaron a mediados de la década de 1970 con preparaciones de interferón producidas en cultivos de leucocitos o fibroblastos.<sup>17</sup>

La meta del tratamiento a corto plazo es disminuir la replicación viral, lo cual clínicamente se traduciría en preven-

### Cuadro III. Interferones disponibles e indicaciones terapéuticas aprobadas\*

• Interferón $\alpha$ -2a:	hepatitis C crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia de células peludas, leucemia mielocítica crónica cromosoma Filadelfia positiva, sarcoma de Kaposi asociado a infección por virus de inmunodeficiencia humana, linfoma no Hodgkin
• Interferón $\alpha$ -1:	hepatitis C crónica
• Interferón $\alpha$ -2b:	hepatitis C crónica, hepatitis B crónica, condiloma acuminado, linfoma folicular de células B, leucemia de células peludas, sarcoma de Kaposi asociado a infección por virus de inmunodeficiencia humana, melanoma maligno, linfoma no Hodgkin
• Interferón $\alpha$ -n3:	condiloma acuminado
• Interferón $\beta$ -1a:	esclerosis múltiple, recaídas y esclerosis múltiple remitente
• Interferón $\beta$ -1b:	esclerosis múltiple, recaídas y esclerosis múltiple remitente
• Interferón $\gamma$ -1b:	enfermedad granulomatosa crónica, osteopetrosis
• Peginterferón $\alpha$ -2a:	hepatitis C crónica
• Peginterferón $\alpha$ -2b:	hepatitis C crónica

\*<http://search.medscape.com/drug-reference-search?newSearch=1&queryText=Interferon><sup>80</sup>

ción de la progresión hacia cirrosis o carcinoma hepatocelular y, por lo tanto, aumentaría la supervivencia. El tratamiento con IFN $\alpha$  fue aprobado en 1992 y actualmente representa uno de los tratamientos de primera línea para hepatitis B crónica. Los interferones inhiben la replicación viral directamente por mecanismos antivirales e indirectamente amplificando las respuestas inmunes hacia las proteínas virales. El tratamiento de la hepatitis B con interferón tiene la ventaja de ser un tratamiento que no es de por vida, y que por lo general no se asocia a resistencia al tratamiento. Actualmente se dispone de IFN $\alpha$ -2a e IFN $\alpha$ -2b pegilados, los cuales, además de haber mostrado mayor eficacia en personas con esta enfermedad, añaden la ventaja de que sólo se requiere una dosis a la semana.<sup>82,83</sup>

### *Interferón en la infección crónica por el virus de la hepatitis C*

La infección por el virus de hepatitis C ha sido comparada con una bomba viral de tiempo. Según algunas estimaciones, aproximadamente 180 millones de personas han sido infectadas a nivel mundial, de las cuales alrededor de 130 millones tienen infección crónica y por tanto se encuentran en riesgo de desarrollar cirrosis hepática o carcinoma hepatocelular.<sup>84</sup> Aunque el empleo del interferón en este padecimiento se inició propiamente desde la segunda mitad de la década de 1980 en el contexto del tratamiento de la hepatitis no A/no B<sup>85,86</sup> su empleo (aprobado en 1991) se ha generalizado a partir de los estudios<sup>37,38</sup> en los cuales ya se disponía de marcadores para identificar al agente causal de la hepatitis C crónica.<sup>87</sup>

Aunque inicialmente se intentó como monoterapia por seis meses, esquema que mostró un índice de respuesta de 10 a 15%, cifra que se elevó a 20-25% con la administración durante 12 a 18 meses, actualmente la combinación de IFN $\alpha$ -2b pegilado y ribavirina es el tratamiento de primera línea para pacientes con hepatitis C crónica, combinación que ha demostrado disminuir la morbilidad y mortalidad de los pacientes que reciben este tratamiento.<sup>83,88</sup>

### *Interferón en la esclerosis múltiple*

La esclerosis múltiple es la enfermedad inflamatoria desmielinizante más común del sistema nervioso central, su etiología es desconocida y representa la principal causa de discapacidad física no traumática en adultos jóvenes, mismos que ven reducida su esperanza de vida hasta por 10 años.<sup>89-91</sup>

Los estudios iniciales del interferón en la esclerosis múltiple datan de 1981 cuando Jacobs y colaboradores<sup>24</sup> informaron que la aplicación por vía intratecal de IFN $\beta$  producido en fibroblastos humanos reducía la tasa de exacerbaciones de la enfermedad, resultados que fueron confirmados cinco años después en un estudio multicéntrico.<sup>92</sup> Más adelante, el uso de IFN $\beta$ -1b para el tratamiento de esclerosis múltiple fue aprobado en 1993, y a la fecha han sido aprobados al menos tres tipos diferentes de interferón: IFN $\beta$ -1a e IFN $\beta$ -1b por vía subcutánea, e IFN $\beta$ -1a por vía intramuscular. Aunque su mecanismo íntimo de acción queda por definir, se considera

que sus efectos benéficos derivan de varios efectos, entre ellos el aumento de IL10 en el líquido cefalorraquídeo, estimulación de la producción de interferón por parte de las células linfoides, disminución de la presentación de antígenos en las células de microglia y efectos antiinflamatorios regulados por células T. El resultado final de este tratamiento es la reducción de las exacerbaciones clínicas de la esclerosis múltiple y de las discapacidades físicas, es decir, la reducción de la progresión de la enfermedad medida con imágenes de resonancia magnética.<sup>89-92</sup>

### *Interferón en las enfermedades malignas*

El potencial del interferón en el manejo del cáncer fue explorado inicialmente en modelos animales de leucemia por Friend y Rauscher,<sup>14,15</sup> y confirmado un año después en animales de experimentación retados con células tumorales.<sup>93</sup> Sin poder entrar en detalles por la gran extensión de la literatura, se menciona que las propiedades antiproliferativas del interferón han sido probadas —con diferente grado de éxito— en diferentes procesos malignos, en algunos de los cuales su empleo está aprobado, ya sea a manera de monoterapia o en terapia combinada, entre ellos leucemia de células peludas,<sup>27,94,95</sup> melanoma,<sup>96-99</sup> linfoma no Hodgkin,<sup>100,101</sup> linfoma cutáneo de células T,<sup>102,103</sup> mieloma múltiple,<sup>104,105</sup> leucemia mielocítica crónica,<sup>106</sup> sarcoma de Kaposi,<sup>26,107-109</sup> etcétera.

### *Interferón en padecimientos misceláneos*

Diversos preparados de interferón se han empleado de manera tópica, intralesional o intramuscular, con éxito relativo en otros padecimientos: infección por virus de papiloma humano en diversas localizaciones,<sup>110-112</sup> condiloma acumulado,<sup>113,114</sup> síndrome de Sjögren,<sup>115,116</sup> síndrome de Churg-Strauss,<sup>117</sup> enfermedad de Behçet.<sup>118,119</sup>

## **Toxicidad clínica de los interferones**

Derivado de sus numerosos efectos biológicos que incluyen la modulación de la expresión de poco más de 30 genes diferentes,<sup>4</sup> no es de extrañar que el empleo de los interferones con fines terapéuticos está asociado con un amplio espectro de efectos adversos que se presentan de manera resumida en el cuadro IV.<sup>5,120-129</sup> Aunque virtualmente todos los pacientes tratados con cualquier preparado de interferón llegan a desarrollar algún efecto adverso en las primeras 24 a 48 horas, por fortuna pocas veces dichos efectos ponen en riesgo la vida y raramente llegan a causar la muerte, situación reportada en 0.04% de 11 241 pacientes manejados con interferón.<sup>126</sup> En segundo término, los factores más frecuentemente asociados con el desarrollo de efectos adversos graves son edad avanzada, sexo femenino e infección por virus de hepatitis C.<sup>126</sup>

Respecto a la toxicidad aguda, subaguda y parte de la toxicidad crónica observada durante la administración de interferón, se acepta que la misma es consecuencia de la

#### Cuadro IV. Espectro de la toxicidad clínica de los interferones utilizados con fines terapéuticos

- **Toxicidad aguda:** fiebre, calosfríos, mialgias, artralgias, cefalea, diaforesis, náuseas, muerte súbita, reacciones anafilácticas, etc.
- **Toxicidad subaguda o crónica:** anorexia, diarrea, fatiga, trastornos de conducta, vértigo, somnolencia, confusión, parestesias, rash, prurito, caída del cabello, etc.
- **Neurotoxicidad:** sistema nervioso central: letargia, alteraciones de conducta, trastornos diversos (memoria, atención, razonamiento), psicosis, convulsiones, depresión, intento de suicidio, corea; sistema nervioso periférico: neuropatía periférica, parestesias y disestesias
- **Complicaciones cardiovasculares:** hipotensión, taquicardia, cianosis, arritmias (taquicardia supraventricular, fibrilación ventricular, etc.), angina, etc.
- **Compromiso renal:** proteinuria, aumento de creatinina sérica, insuficiencia renal aguda, síndrome nefrótico, glomeruloesclerosis, etc.
- **Hepatotoxicidad:** elevación de aminotransferasas, exacerbación de hepatitis B, hepatitis aguda, descompensación de insuficiencia hepática, etc.
- **Toxicidad hematológica:** leucopenia, trombocitopenia, anemia, hipoplasia y aplasia medular, púrpura, alteraciones de la coagulación, sangrado, etc.
- **Toxicidad de piel y anexas:** eritema difuso, urticaria, eccema, caída del cabello, sequedad y decoloración del cabello, telangiectasias, hipertrichosis, liquen plano, escleromixedema, dermatitis por contacto, dermatitis atópica, paniculitis, necrosis cutánea, etc.
- **Alteraciones hormonales:** incremento de hormona adrenocorticotrópica, cortisol sérico, noradrenalina, prolactina, hormona de crecimiento y gastrina, disminución de progesterona y estradiol
- **Autoinmunidad y enfermedades autoinmunes (Cuadro V)**
- **Efectos misceláneos:** inducción, revelación o exacerbación de sarcoidosis, isquemia retiniana, hipertrigliceridemia, disminución de colesterol, impotencia reversible, neumonitis intersticial, etc.

inducción de otras citocinas como IL1, IL2, IL6, FNT $\alpha$ , IFN $\gamma$ , etcétera, y sus efectos sobre macrófagos, linfocitos T y B, fibroblastos, células NK, etcétera. Así, la presencia de síntomas constitucionales como anorexia, fiebre, fatiga, mialgias, artralgias, calosfríos, cefaleas, y otros como disfunción cognitiva y depresión, pueden explicarse fundamentalmente por la inducción de IL1, IL6 y FNT $\alpha$ ; la hipotensión arterial por la liberación de IL2 y la toxicidad hematológica por la producción de IL1.<sup>130</sup>

#### Autoinmunidad y enfermedades autoinmunes posteriores a la aplicación de interferón

La respuesta dirigida contra lo propio, acompañada o no del desarrollo simultáneo de una enfermedad autoinmune posterior a la administración de interferón, fue descrita prácticamente de manera simultánea por Fentiman y colaboradores,<sup>28</sup> Burman y colaboradores,<sup>29</sup> y Bhakri y colaboradores,<sup>30</sup> en

#### Cuadro V. Desarrollo de autoinmunidad y enfermedades autoinmunes reportadas durante el empleo de interferones en diversos padecimientos

- **Autoinmunidad** (desarrollo de autoanticuerpos)\*: anticuerpos antinucleares, anticardiolipina (IgG e IgM), anticélulas de islotes pancreáticos, anticélulas parietales, anticitoplasma de los neutrófilos (p-ANCA y c-ANCA), antidescarboxilasa del ácido glutámico (GAD65), antiADN nativo y desnaturalizado, antien-domisio, antiepidermis, antieritrocitos, antiespermatozoides, antifactor intrínseco, antigliadina, antihistonas, antiinsulina, antiIFN $\alpha$ , antiIFN $\beta$ , antimitocondriales, antimúsculo liso (actina), antimitocondriales, antiplaquetas, antirreceptor de acetilcolina, antiScl70, antisuপ্ররrenal, antitiroideos, anti-21-hidroxilasa, antifactor VIII, anticoagulante lúpico y factor reumatoide
- **Enfermedades autoinmunes**\*: alopecia areata, anemia hemolítica autoinmune, anemia perniciosa, artritis reumatoide, artritis psoriásica, crioglobulinemia, cirrosis biliar primaria, colitis ulcerativa crónica inespecífica, dermatomiositis, diabetes tipo I, enfermedad de Behçet, enfermedad celiaca, enfermedad de Graves-Basedow, enfermedad mixta de tejido conjuntivo, esclerosis sistémica, esclerosis múltiple (con el empleo de IFN $\gamma$ , fenómeno de Raynaud, hepatitis autoinmune, hiperparatiroidismo, hipopituitarismo, hipotiroidismo primario, lupus eritematoso generalizado, lupus neonatal, miastenia *gravis*, miositis por cuerpos de inclusión, nefritis intersticial, psoriasis, pénfigo buloso, poliarteritis nodosa, polimiositis, púrpura trombocitopénica, síndrome antifosfolípido, síndrome de Sjögren, tiroiditis subaguda, tiroiditis de Hashimoto, vasculitis y vitíligo

\*En orden alfabético

1985, comunicaciones a la que seguirían decenas de reportes sobre el desarrollo de gran variedad de autoanticuerpos, tanto órgano-específicos como no órgano-específicos, así como numerosas enfermedades autoinmunes (Cuadro V).<sup>129,131-135</sup> Si bien es cierto que no se han definido los mecanismos íntimos por los cuales la administración exógena de grandes cantidades —muy superiores a las fisiológicas— de IFN $\alpha$ , IFN $\beta$  e IFN $\gamma$  inducen autoinmunidad, todo parece indicar que el fenómeno es resultado de las funciones biológicas de estas citocinas en la respuesta inmune innata y adaptativa.

Por último, cabe destacar que las mejores respuestas a la administración de interferón en pacientes con melanoma y otras neoplasias, es decir, la sobrevida global y libre de recurrencia tumoral, así como la eliminación del tumor maligno, se observa significativamente con mayor frecuencia en los individuos que desarrollan una respuesta autoinmune durante la administración de esta citocina.<sup>136,137</sup>

## Conclusiones

Identificados inicialmente como un mecanismo de defensa de primera línea contra las infecciones virales, en el transcurso de las últimas cinco décadas se ha definido que los interferones forman parte de la extensa familia de citocinas, sustancias indispensables para el adecuado funcionamiento del sistema inmunológico.

Debido a sus numerosas funciones inmunológicas, los interferones fueron las primeras citocinas utilizadas para el manejo de una amplia gama de padecimientos, propiedades que progresivamente los han posicionado como medicamentos de primera elección para el tratamiento de algunas enfermedades (ya sea a manera de monoterapia o en terapia combinada), particularmente la infección crónica por el virus de hepatitis B, virus de hepatitis C, esclerosis múltiple, algunas leucemias, melanoma, etcétera, situaciones en las cuales quizás su mayor limitante es su elevado costo.

No obstante lo anterior —lo cual no representa una limitante para su empleo—, la administración de dosis supra-fisiológicas de interferones con fines terapéuticos, independientemente de su indicación primaria, se ha asociado con toxicidad importante, incluyendo la inducción de autoinmunidad y más de 30 enfermedades autoinmunes diferentes.

En suma, inicialmente asociados en el contexto de agentes antivirales y considerados en su momento como una *penicilina antiviral*, los interferones se han convertido en la primera sustancia bioterapéutica producida por tecnología recombinante, a la vez que ha contribuido a marcar la transición hacia una nueva era en la medicina: la medicina genómica.

## Referencias

1. **Isaacs A, Burke DC.** Viral interference and interferon. *Br Med Bull* 1959;15:185-188.
2. **Isaacs A, Lindenmann J.** Virus interference. I. The interferon. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1957;147:258-267.
3. **Isaacs A, Lindenmann J, Valentine RC.** Virus interference. II. Some properties of interferon. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1957;147:268-273.
4. **Kalvakolanu DV, Borden EC.** An overview of the interferon system: signal transduction and mechanism of action. *Cancer Invest* 1996;14:25-53.
5. **Jonasch E, Haluska FG.** Interferon in oncological practice: review of interferon biology, clinical applications, and toxicities. *Oncologist* 2001;6:34-55.
6. **Johnson HM, Bazer FW, Szente BE, Jarpe MA.** How interferons fight disease. *Sci Am* 1994;270:68-75.
7. **Theofilopoulos AN, Baccala R, Beutler B, Kono DH.** Type I interferons ( $\alpha/\beta$ ) in immunity and autoimmunity. *Annu Rev Immunol* 2005;23:307-336.
8. **Decker T, Muller M, Stockinger S.** The yin and yang of type I interferon activity in bacterial infection. *Nat Rev Immunol* 2005;5:675-687.
9. **Billiau A.** Interferon: the pathways of discovery I. Molecular and cellular aspects. *Cytokine Growth Factor Rev* 2006;17:381-409.
10. **Billiau A.** Anti-inflammatory properties of type I interferons. *Antiviral Res* 2006;71:108-116.
11. **Ho M.** Interferon-like viral inhibitor in rabbits after intravenous administration of endotoxin. *Science* 1964;146:1472-1474.
12. **Wheelock EF.** IFN-like virus inhibitor induced in human leukocytes by phytohemagglutinin. *Science* 1965;141:130-141.
13. **Field AK, Lampson GP, Tytell AA, Nemes MM, Hilleman MR.** Inducers of interferon and host resistance, IV. Double-stranded replicative form RNA (MS2-Ff-RNA) from *E. coli* infected with MS2 coliphage. USA: *Proc Natl Acad Sci* 1967;58:2102-2108.
14. **Gresser I.** The effect of interferon preparations on friend leukemia of mice. *Bibl Haematol* 1968;30:37-39.
15. **Gresser I, Berman L, De The G, Brouty-Boye D, Coppey J, Falcoff E.** Interferon and murine leukemia. V. Effect of interferon preparations on the evolution of Rauscher disease in mice. *J Natl Cancer Inst* 1968;41:505-522.
16. **Havell EA, Berman B, Ogburn CA, Berg K, Paucker K, Vilcek J.** Two antigenically distinct species of human interferon. USA: *Proc Natl Acad Sci* 1975;72:2185-187.
17. **Greenberg HB, Pollard RB, Lutwick LI, Gregory PB, Robinson WS, Merigan TC.** Effect of human leukocyte interferon on hepatitis B virus infection in patients with chronic active hepatitis. *N Engl J Med* 1976;295:517-522.
18. **Horoszewicz JS, Leong SS, Ito M, Buffett RF, Karakousis C, Holyoke E, et al.** Human fibroblast interferon in human neoplasia: clinical and laboratory study. *Cancer Treat Rep* 1978;62:1899-1906.
19. **Taniguchi T, Fujii-Kuriyama Y, Muramatsu M.** Molecular cloning of human interferon cDNA. USA: *Proc Natl Acad Sci* 1980;77:4003-4006.
20. **Nagata S, Taira H, Hall A, Johnsrud L, Streuli M, Ecsodi J, et al.** Synthesis in *E. coli* of a polypeptide with human leukocyte interferon activity. *Nature* 1980;284:316-320.
21. **Knight E Jr, Hunkapiller MW, Korant BD, Hardy RW, Hood LE.** Human fibroblast interferon: amino acid analysis and amino terminal amino acid sequence. *Science* 1980;207:525-526.
22. **Zoon KC, Smith ME, Bridgen PJ, Anfinsen CB, Hunkapiller MW, Hood LE.** Amino terminal sequence of the major component of human lymphoblastoid interferon. *Science* 1980;207:527-528.
23. **Anonymous.** Interferon nomenclature. *Nature* 1980;286:110.
24. **Jacobs L, O'Malley J, Freeman A, Ekes R.** Intrathecal interferon reduces exacerbations of multiple sclerosis. *Science* 1981;214:1026-1028.
25. **Gray PW, Goeddel DV.** Structure of the human immune interferon gene. *Nature* 1982;298:859-863.
26. **Krown SE, Real FX, Cunningham-Rundles S, et al.** Preliminary observations on the effect of recombinant leukocyte A interferon in homosexual men with Kaposi's sarcoma. *N Engl J Med* 1983;308:1071-1076.
27. **Quesada JR, Reuben J, Manning JT, Hersh EM, Gutterman JU.** Alpha interferon for induction of remission in hairy-cell leukemia. *N Engl J Med* 1984;310:15-18.
28. **Fentiman IS, Thomas BS, Balkwill FR, Rubens RD, Hayward JL.** Primary hypothyroidism associated with interferon therapy of breast cancer. *Lancet* 1985;1:1166.
29. **Burman P, Karison A, Öberg K.** Autoimmune thyroid disease in interferon treated patients. *Lancet* 1985;2:100-101.
30. **Bhakri H, Srisakandan K, Davis T, Pettingale K, Tee D.** Recombinant gamma interferon and autoimmune thyroid disease. *Lancet* 1985;2:457.
31. **Novick D, Orchansky P, Revel M, Rubinstein M.** The human IFN- $\gamma$  receptor. Purification, characterization and preparation of antibodies. *J Biol Chem* 1987;262:8483-8487.
32. **Aguet M, Merlin G.** Purification of human IFN- $\gamma$  receptors by sequential affinity chromatography on immobilized monoclonal antireceptor antibodies and human IFN- $\gamma$ . *J Exp Med* 1987;165:988-999.
33. **Aguet M, Dembic Z, Merlin G.** Molecular cloning and expression of the human IFN- $\gamma$  receptor. *Cell* 1988;55:273-280.
34. **Calderon J, Sheehan KCK, Chance C, Thomas ML, Schreiber RD.** Purification and characterization of the human IFN- $\gamma$  receptor from placenta. USA: *Proc Natl Acad Sci* 1988; 85:4837-4841.
35. **Ezekowitz RA, Dinauer MC, Jaffe HS, Orkin SH, Newburger PE.** Partial correction of the phagocyte defect in patients with X-linked chronic granulomatous disease by subcutaneous interferon gamma. *N Engl J Med* 1988;319:146-151.
36. **Sechler JM, Malech HL, White CJ, Gallin JI.** Recombinant human interferon-gamma reconstitutes defective phagocyte function in patients with chronic granulomatous disease of childhood. USA: *Proc Natl Acad Sci* 1988;85:4874-4878.
37. **Di Bisceglie AM, Martin P, Kassianides C, Lisker-Melman M, Murray L, Waggoner J, et al.** Recombinant interferon alfa therapy for chronic hepatitis C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1989;321:1506-510.
38. **Davis GL, Balart LA, Schiff ER, Lindsay K, Bodenheimer HC Jr, Perrillo RP, et al.** Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa. A multicenter randomized, controlled trial. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1989;321:1501-1506.
39. **Key LL Jr, Ries WL, Rodriguez RM, Hatcher HC.** Recombinant human interferon gamma therapy for osteopetrosis. *J Pediatr* 1992;121:119-124.
40. **Velazquez L, Fellous M, Stark GR, Pellegrini S.** A protein tyrosine kinase in the interferon alpha/beta signaling pathway. *Cell* 1992;70:313-322.
41. **Alexopoulou L, Holt AC, Medzhitov R, Flavell RA.** Recognition of double-stranded RNA and activation of NF-kappaB by Toll-like receptor 3. *Nature* 2001;413:732-738.
42. **Villader-Palacin A.** Las citocinas en las enfermedades autoinmunes. Madrid, España: IDEPSA; 1998.
43. **Diaz MO, Bohlander S, Allen G.** Nomenclature of human interferon genes. *J Interferon Res* 1993;13:443.
44. **Sen G, Ransohoff RM.** Interferon-induced antiviral actions and their regulation. *Adv Virus Res* 1993;42:57-101.
45. **Baccala R, Hoebbe K, Kono DH, Beutler B, Theofilopoulos AN.** TLR-dependent and TLR-independent pathways of type I interferon induction in systemic autoimmunity. *Nat Med* 2007;13:543-551.
46. **Samuel CE.** Antiviral actions of interferons. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:778-809.
47. **Pestka S, Krause CD, Walter MR.** Interferons, interferon-like cytokines, and their receptors. *Immunol Rev* 2004;202:8-32.
48. **Thomas H, Foster G, Platis D.** Mechanisms of action of interferon and nucleoside analogues. *J Hepatol* 2003;39:S93-S98.
49. **Rönblom L, Eloranta ML, Alm GW.** The type I interferon system in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006;54:408-420.
50. **Grandér D.** How does interferon-alpha exert its antitumor activity in multiple myeloma? *Acta Oncologica* 2000;39:801-805.

51. Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. The roles of IFN gamma in protection against tumor development and cancer immunoeediting. *Cytokine Growth Factor Rev* 2002;13:95-109.
52. Veldhuis WB, Floris S, van der Meide PH, Vos IM, de Vries HE, Dijkstra CD, et al. Interferon-beta prevents cytokine-induced neutrophil infiltration and attenuates blood-brain barrier disruption. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003;23:1060-1069.
53. Triantaphyllopoulos KA, Williams RO, Taylor H, Chernajovsky Y. Amelioration of collagen-induced arthritis and suppression of interferon-gamma, interleukin-12, and tumor necrosis factor alpha production by interferon-beta gene therapy. *Arthritis Rheum* 1999;42:90-99.
54. Abreu SL. Suppression of experimental allergic encephalomyelitis by interferon. *Immunol Commun* 1982;11:1-7.
55. Calabresi PA, Tranquill LR, Dambrosia JM, Stone LA, Maloni H, Bash CN, et al. Increases in soluble VCAM-1 correlate with a decrease in MRI lesions in multiple sclerosis treated with interferon beta-1b. *Ann Neurol* 1997;41:669-674.
56. Trojan M, Avolio C, Liuzzi GM, Ruggieri M, Defazio G, Liguori M, et al. Changes of serum sICAM-1 and MMP-9 induced by rIFNbeta-1b treatment in relapsing-remitting MS. *Neurology* 1999;53:1402-1408.
57. Waubant E, Goodkin DE, Gee L, Bacchetti P, Sloan R, Stewart T, et al. Serum MMP-9 and TIMP-1 levels are related to MRI activity in relapsing multiple sclerosis. *Neurology* 1999;53:1397-1401.
58. Branca AA, Faltynek CR, D'Alessandro SB, Baglioni C. Interaction of interferon with cellular receptors. Internalization and degradation of cell-bound interferon. *J Biol Chem* 1982;257:13291-1326.
59. Stark GR, Kerr IM, Williams RB, Silverman RH, Schreiber R. How cells responds to interferons. *Annu Rev Biochem* 1998;67:227-264.
60. Levy DE, Darnell JE Jr. STATs: transcriptional control and biological impact. *Nature Rev Cell Biol* 2002;3:651-662.
61. Zwarthoff EC. Interferon- $\alpha$ . In: Roitt IM, Delves PJ. Eds. *Encyclopedia of immunology*. London: Academic Press; 1992. pp. 886-888.
62. Colonna M, Trinchieri G, Liu YJ. Plasmacytoid dendritic cells in immunity. *Nat Immunol* 2004;5:1219-1226.
63. Pfeffer LM, Dinarello CA, Herberman RB, Williams BR, Borden EC, Borden R, et al. Biological properties of recombinant alpha-interferons: 40th anniversary of the discovery of interferons. *Cancer Res* 1998;58:2489-2499.
64. Hooks JJ, Moutsopoulos HM, Geis SA, Stahl NI, Decker JL, Notkins AL. Immune interferon in the circulation of patients with autoimmune disease. *N Engl J Med* 1979;301:5-8.
65. Bengtsson AA, Sturfelt G, Truedsson L, Blomberg J, Alm G, Vallin H, et al. Activation of type I interferon system in systemic lupus erythematosus correlates with disease activity but not with antiretroviral antibodies. *Lupus* 2000;9:664-671.
66. Dall'era MC, Cardarelli PM, Preston BY, Witte A, Davis JC Jr. Type I interferon correlates with clinical and serologic manifestations of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1692-1697.
67. Stewart TA. Neutralizing interferon as a therapeutic approach to autoimmune disease. *Cytokine Growth Factor Rev* 2003;14:139-154.
68. Bave U, Nordmark G, Lovgren T, Ronnelid J, Cajander S, Eloranta ML, et al. Activation of the type I interferon system in primary Sjogren's syndrome: a possible etiopathogenic mechanism. *Arthritis Rheum* 2005;52:1185-1195.
69. Greenberg SA, Pinkus JL, Pinkus GS, Burleson T, Sanoudou D, Tawil R, et al. Interferon-alpha/beta-mediated innate immune mechanisms in dermatomyositis. *Ann Neurol* 2005;57:664-678.
70. Takii Y, Nakamura M, Ito M, Yokoyama T, Komori A, Shimizu-Yoshida Y, et al. Enhanced expression of type I interferon and toll-like receptor-3 in primary biliary cirrhosis. *Lab Invest* 2005;85:908-920.
71. Jacobsen H. Interferon- $\beta$ . In: Roitt IM, Delves PJ, editors. *Encyclopedia of immunology*. London: Academic Press; 1992. p. 889-1.
72. van Holten J, Smeets TJ, Blankert P, Tak PP. Expression of interferon beta in synovial tissue from patients with rheumatoid arthritis: comparison with patients with osteoarthritis and reactive arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1780-1782.
73. Wheelock EF, Sibley WA. Circulating virus, interferon and antibody after vaccination with the 17-D strain of yellow-fever virus. *N Engl J Med* 1965;22:273:194-198.
74. Yip YK, Pang RH, Urban C, Vilcek J. Partial purification and characterization of human gamma (immune) interferon. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1981;78:1601-1605.
75. Lawn RM, Gross M, Houck CM, Franke AE, Gray PV, Goedel DV. DNA sequence of a major human leukocyte interferon gene. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1981;78:5435-5439.
76. Schroder K, Hertzog PJ, Ravasi T, Hume DA. Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions. *J Leukoc Biol* 2004;75:163-189.
77. Vilcek J. Interferon- $\gamma$ . In: Roitt IM, Delves PJ. Eds. *Encyclopedia of immunology*. London: Academic Press; 1992. pp 889-881.
78. Young HA, Hardy KJ. Role of interferon-gamma in immune cell regulation. *J Leukoc Biol* 1995;58:373-381.
79. Vilcek J, Feldmann M. Historical review: Cytokines as therapeutics and targets of therapeutics. *Trends Pharmacol Sci* 2004;25:201-209.
80. <http://search.medscape.com/drug-reference-search?newSearch=1&queryText=Interferon>
81. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>
82. Hui AY, Chan HL, Cheung AY, Cooksley G, Sung JJ. Systematic review: treatment of chronic hepatitis B virus infection by pegylated interferon. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:519-528.
83. Lin OS, Keefe EB. Current treatment strategies for chronic hepatitis B and C. *Annu Rev Med* 2001;52:29-49.
84. [http://www.who.int/immunization/topics/hepatitis\\_c/en/index.html](http://www.who.int/immunization/topics/hepatitis_c/en/index.html)
85. Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB, Rustgi V, Di Bisceglie A, Peters M, et al. Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. A preliminary report. *N Engl J Med* 1986;315:1575-1578.
86. Kiyosawa K, Sodeyama T, Nakano Y, Yoda H, Tanaka E, Hayata T, et al. Treatment of chronic non-A non-B hepatitis with human interferon beta: a preliminary study. *Antiviral Res* 1989;12:151-1261.
87. Alter HJ, Purcell RH, Shih JW, Melpolder JC, Houghton M, Choo QL, et al. Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1989;321:1494-1500.
88. Ward RP, Kugelmas M. Using pegylated interferon and ribavirin to treat patients with chronic hepatitis C. *Am Fam Physician* 2005;72:655-662.
89. Contessa G, Durelli L. Interferon-beta-1a for the treatment of multiple sclerosis. *Expert Opin Biol Ther* 2007;7:535-542.
90. Keegan BM, Noseworthy JH. Multiple sclerosis. *Annu Rev Med* 2002;53:285-302.
91. Buttmann M, Rieckmann P. Interferon-beta1b in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2007;7:227-239.
92. Jacobs L, Salazar AM, Herndon R, Reese PA, Freeman A, Josefowicz R, et al. Multicentre double-blind study of effect of intrathecally administered natural human fibroblast interferon on exacerbations of multiple sclerosis. *Lancet* 1986;2:1411-1413.
93. Gresser I, Bourali C, Levy JP, Fontaine-Brouty-Boye D, Thomas MT. Increased survival in mice inoculated with tumor cells and treated with interferon preparations. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1969;63:51-57.
94. Goodman GR, Bethel KJ, Saven A. Hairy cell leukemia: an update. *Curr Opin Hematol* 2003;10:258-266.
95. Robak T. Current treatment options in hairy cell leukemia and hairy cell leukemia variant. *Cancer Treat Rev* 2006;32:365-376.
96. Hurlay KE, Chapman PB. Helping melanoma patients decide whether to choose adjuvant high-dose interferon-alpha2b. *Oncologist* 2005;10:739-742.
97. Sabel MS, Sondak VK. Is there a role for adjuvant high-dose interferon-alpha-2b in the management of melanoma? *Drugs* 2003;63:1053-1058.
98. Kirkwood JM, Resnick GD, Cole BF. Efficacy, safety, and risk-benefit analysis of adjuvant interferon alfa-2b in melanoma. *Semin Oncol* 1997;24 (1 Suppl 4):S16-S23.
99. Gray RJ, Pockaj BA, Kirkwood JM. An update on adjuvant interferon for melanoma. *Cancer Control* 2002;9:16-21.
100. Reiser M, Diehl V. Current treatment of follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Cancer* 2002;38:1167-1172.
101. Solal-Celigny P. Increasing treatment options in indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Semin Oncol* 2002;29(2 Suppl 6):2-6.
102. Olsen EA. Interferon in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Ther* 2003;16:311-321.
103. Dummer R, Kempf W, Hess Schmid M, Haffner A, Burg G. Therapy of cutaneous lymphoma-current practice and future developments. *Onkologie* 2003;26:366-372.
104. Mellstedt H, Osterborg A, Bjorkholm M, Bjoreman M, Brenning G, Gahrton G, et al. Treatment of multiple myeloma with interferon alpha: the Scandinavian experience. *Br J Haematol* 1991;79(Suppl 1):21-25.
105. Anonymous. Interferon-alpha 2b added to melphalan-prednisone for initial and maintenance therapy in multiple myeloma. A randomized, controlled trial. The Nordic Myeloma Study Group. *Ann Intern Med* 1996;124:212-222.
106. Guilhot F, Roy L, Martineau G, Guilhot J, Millot F. Immunotherapy in chronic myelogenous leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma* 2007;7(Suppl 2):S64-S70.
107. Fischl MA, Finkelstein DM, He W, Powderly WG, Triozzi PL, Steigbigel RT. A phase II study of recombinant human interferon-alpha 2a and zidovudine in patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma. *AIDS Clinical Trials Group. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovir* 1996;11:379-384.
108. Crown SE, Li P, Von Roenn JH, Paredes J, Huang J, Testa MA. Efficacy of low-dose interferon with antiretroviral therapy in Kaposi's sarcoma: a randomized phase II AIDS clinical trials group study. *J Interferon Cytokine Res* 2002;22:295-303.
109. Aversa SM, Cattelan AM, Salvagno L, Crivellari G, Banna G, Trevenzoli M, et al. Treatments of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;53:253-265.
110. De Aloysio D, Miliffi L, Iannicelli T, Penacchioni P, Bottiglioni F. Intramuscular interferon-beta treatment of cervical intraepithelial neoplasia II associated with human papillomavirus infection. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994;73:420-424.
111. Levine LA, Elterman L, Rukstalis DB. Treatment of subclinical intraurethral human papilloma virus infection with interferon alfa-2b. *Urology* 1996;47:553-557.

112. Gerein V, Rastorguev E, Gerein J, Jecker P, Pfister H. Use of interferon-alpha in recurrent respiratory papillomatosis: 20-year follow-up. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005;114:463-471.
113. Fallani MG, Penna C, Sonni L, Gordigiani R, Cioffi M, Cesario L, et al. Treatment of female genital condylomatosis with intramuscular beta interferon. *Minerva Ginecol* 1991;43:595-599.
114. Zarcone R, Bellini P, Cardone G, Cardone A. Treatment of cervix condylomata with alpha-IFN leucocytar. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1995;22:326-329.
115. Ship JA, Fox PC, Michalek JE, Cummins MJ, Richards AB. Treatment of primary Sjogren's syndrome with low-dose natural human interferon-alpha administered by the oral mucosal route: a phase II clinical trial. IFN Protocol Study Group. *J Interferon Cytokine Res* 1999;19:943-951.
116. Cummins MJ, Papas A, Kammer GM, Fox PC. Treatment of primary Sjögren's syndrome with low-dose human interferon alfa administered by the oromucosal route: combined phase III results. *Arthritis Rheum* 2003;49:585-593.
117. Tatsis E, Schnabel A, Gross WL. Interferon-alpha treatment of four patients with the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med* 1998;129:370-374.
118. Kötter I, Günaydin I, Zierhut M, Stubiger N. The use of interferon alpha in Behçet's disease: Review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2004;33:320-335.
119. Çalgüneri M, Öztürk MA, Ertenli I, Kiraz İ, Özbalkan Z. Effects of interferon alpha treatment on the clinical course of refractory Behçet's disease: an open study. *Ann Rheum Dis* 2003;62:492-493.
120. Quesada JR, Talpaz M, Rios A, Kurzrock R, Gutterman JU. Clinical toxicity of interferons in cancer patients: a review. *J Clin Oncol* 1986;4:234-243.
121. Ault BH. Acute renal failure during therapy with recombinant human gamma interferon. *N Engl J Med* 1988;319:1397-1413.
122. Vial T, Descotes J. Clinical toxicity of the interferons. *Drug Safety*. 1994;10:115-150.
123. Kausman D, Isenberg DA. Role of biologics in autoimmunity. *Lupus* 1994;3:461-466.
124. Vial T, Descotes J. Clinical toxicity of cytokines used as haemopoietic growth factors. *Drug Saf* 1995;13:371-406.
125. Vial T, Descotes J. Immune-mediated side-effects of cytokines in humans. *Toxicology* 1995;105:31-57.
126. Fattovich G, Giustina G, Favarato S, Ruol A. A survey of adverse events in 11, 241 patients with chronic hepatitis treated with alfa interferon. *J Hepatol* 1996;24:38-47.
127. Dusheiko G. Side effects of alpha interferon in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1997;26 (Suppl 1):112S-121S.
128. Merigan TC. Human interferon as a therapeutic agent. *N Engl J Med* 1988;318:1458-1460.
129. Ramos Niembro F. Autoinmunidad y enfermedades autoinmunes asociadas con el empleo de interferones. En: Ramos Niembro F, Orozco Alcalá, Eds. *Terapia biológica en las enfermedades reumáticas*. México: Elsevier-Masson-Doyma; 2006. pp. 345-368.
130. Kirkwood JM, Bender C, Agarwala S, Tarhini A, Shipe-Spotloe J, Smelko B, et al. Mechanisms and management of toxicities associated with high-dose interferon alfa-2b therapy. *J Clin Oncol* 2002;20:3703-3718.
131. Rönnblom LE, Alm GV, Öberg KE. Autoimmunity after alpha-interferon therapy for malignant carcinoid tumors. *Ann Intern Med* 1991;115:178-183.
132. Sacchi S, Kantarjian H, O'Brien S, Cohen PR, Pierce S, Talpaz M. Immune-mediated and unusual complications during interferon-alpha therapy in chronic myelogenous leukemia. *J Clin Oncol* 1995;13:2401-2407.
133. Papo T. Interferón alpha et auto-immunité. *Rev Med Int (Paris)*. 2002;24(Suppl 4):501s-510s.
134. Ioannou Y, Isenberg DA. Current evidence for the induction of autoimmune rheumatic manifestations by cytokine therapy. *Arthritis Rheum* 2000;43:1431-1442.
135. Gota C, Calabrese L. Induction of clinical autoimmune disease by therapeutic interferon- $\alpha$ . *Autoimmunity* 2003;36:511-518.
136. Gogas H, Ioannovich J, Dafni U, Stavropoulou-Giokas C, Frangia K, Tsoutsos D, et al. Prognostic significance of autoimmunity during treatment of melanoma with interferon. *N Engl J Med* 2006;354:709-718.
137. Koon H, Atkins M. Autoimmunity and immunotherapy for cancer. *N Engl J Med* 2006;354:758-760.