



UNIVERSIDAD DE  
**C** CIENCIAS MEDICAS **S**  
*"Dr. Raúl Dorticós Torrado"*

## V FORUM DE LAS CIENCIAS MEDICAS

### TÍTULO: INTERFERONES. UTILIDAD TERAPEUTICA

#### **Autores:**

Marla Daniela Abreu Barrueta\*

Liz Marian Gil Morales \*\*

María Elena Medina Águila\*\*

#### **Tutor:**

MCs. Dra. Milagros León Regal\*\*\*

Dr: Viviana de la Concepcion Garcia Escudero \*\*\*\*

\* Estudiante de segundo año, carrera de Medicina. Alumna Ayudante en Medicina Intensiva y Emergencia.

\*\* Estudiantes de segundo año, carrera de Medicina.

\*\*\* Profesora Auxiliar. Master en Atención Integral a la Mujer. Especialista de II Grado en Fisiología. Investigadora Auxiliar.

\*\*\*\*Especialista en segundo grado en Medicina Intensiva y Emergencia. Profesor asistente y agregado.

## **RESUMEN**

Los interferones son un grupo de proteínas utilizadas en el tratamiento de diferentes enfermedades como la Hepatitis C, Hepatitis B, Carcinomas Basocelulares, Melanoma Cutáneo. El presente trabajo tuvo como objetivo explicar los mecanismos de acción de los interferones que lo justifican como una opción de tratamiento en disímiles patologías. Se consultó un total de 16 fuentes bibliográficas, de la base de datos de INFOMED las cuales fueron acotadas utilizando las normas de Vancouver. Se concluyó que con la actividad antiviral de los interferones frente a patógenos intracelulares con efectos inhibitorios de la síntesis de proteínas de los virus es lo responsable de su utilidad en la práctica clínica, además de su capacidad de interferir en los procesos de regulación de la proliferación celular, acción en la que se fundamenta su uso en oncología.

**Palabras Clave:** Interferón, Citocina, Acción Antiviral, Acción Antiproliferativa, Inmunomodulador

## **ABSTRAC**

Interferons are a group of proteins used in the treatment of different diseases such as Hepatitis C, Hepatitis B, Basal Cell Carcinomas, and Cutaneous Melanoma. The present work aimed to explain the mechanisms of action of interferons that justify it as a treatment option in dissimilar pathologies. A total of 16 bibliographic sources were consulted from the INFOMED database, which were limited using the Vancouver standards. It was concluded that with the antiviral activity of interferons against intracellular pathogens with inhibitory effects on protein synthesis of the The virus is responsible for its usefulness in clinical practice, in addition to its ability to interfere in the regulation processes of cell proliferation, an action on which its use in oncology is based.

**KEY WORDS:** Interferon, Cytokine, Antiviral Action, Antiproliferative Action, Immunomodulator

## **INTRODUCCIÓN:**

El interferón(IFN) son citoquinas (Proteínas producidas por los inmunocitos)segregadas por las células de vertebrados en respuesta a una gran variedad de inductores como: virus, bacterias, micoplasmas, protozoos, ciertas citoquinas, mitógenos, ARN de doble cadena tanto naturales como sintéticos y otras sustancias. .A los cuales le confieren resistencia, emite una señal a las células vecinas para que entren en acción, inhiben la proliferación de las células normales y malignas, impiden la multiplicación de parásitos intracelulares, elevan la fagocitosis de macrófagos y granulocitos, aumentan la actividad de las células killer natural, y muestran otras variadas funciones como inmunomoduladores.<sup>1,2</sup>

Dichas citoquinas son sintetizadas en diversas células del organismo como leucocitos, linfocitos, fibroblastos, plaquetas y macrófagos. Fueron identificados como proteínas secretadas por células infectadas por virus, capaces de proteger de la infección viral a otras células. Aunque no todas estas proteínas son producidas por células infectadas por virus.<sup>1,2</sup>

Inicialmente los IFN se clasificaron según el tipo de célula donde se producían y sus características génicas: leucocitario o IFNa, fibroblástico o IFNb. Estos 2 tipos de interferones son del tipo I, los genes que los codifican se encuentran localizados en el cromosoma 9 mientras que existe un tercer tipo denominado inmune o g, clasificado como tipo II y el gen que lo codifica se encuentra ubicado en el cromosoma 12. Hoy día por los avances de la biología molecular esta clasificación está basada en la estructura génica y proteica que agrupa como IFN tipo I a alfa, beta, delta, omega y tau; mientras como tipo II se encuentra solamente el IFNg.<sup>2</sup>

Estas moléculas fueron descubiertas por primera vez en el año 1957 por Jean Lindenmann durante un trabajo posdoctoral dirigido por el bacteriólogo Alick Isaacs, los que observaron la presencia de una sustancia que confería resistencia a las células del embrión de pollo a una infección de origen viral, de la interferencia observada en estas células proviene el nombre de interferón. En 1965 Wheelock

describe otro tipo de interferón el cual se clasifica como tipo II o IFN $\gamma$  tanto por su origen cromosómico diferente, así como por su respuesta o liberación ante diferentes variantes biológicas. El estudio que condujo al descubrimiento del interferón partió de una intrigante observación: cuando los virus inactivados (muertos) por calor se añadían a cultivos de células vivas, estas se tornaban resistentes a la infección subsiguiente por virus vivos. Se incubó la membrana corioalantoica de un embrión de pollo en presencia de una suspensión de virus de la influenza que había sido inactivado por medio de tratamiento térmico. Esta membrana fue transferida a una solución amortiguadora y se almacenó por 24 horas. Posteriormente la membrana fue descartada y la misma solución amortiguadora fue utilizada para incubar una nueva membrana de pollo en presencia de virus infeccioso de la influenza. Isaacs observó que la nueva membrana no permitía el crecimiento del virus y por lo tanto concluyó que algún producto soluble con actividad antiviral había sido liberado en la solución amortiguadora como respuesta a la infección viral de la membrana original. Esta sustancia antiviral fue denominada interferón.<sup>3</sup>

Pronto se descubrió que el interferón no era una sustancia única, sino que se trataba de familias de proteínas sintetizadas no solo por las bacterias procariontas sino por todas las células (eucariotas) en respuesta a los virus, tanto inactivados como activos. Los leucocitos infectados experimentalmente con diversos virus fabricaban interferones. El primero, interferón  $\alpha$ , se purificó en el año 1974. La secuenciación de su cadena de aminoácidos (desciframiento de su estructura primaria) se concluyó en 1979. Ello hizo posible la clonación del gen que codifica la síntesis de interferón  $\alpha$ , y su obtención mediante ingeniería genética. Muy pronto se patentaron diversas preparaciones de interferón  $\alpha$  para el tratamiento de la leucemia de células pilosas, sarcoma de Kaposi, SIDA, Cuando se expusieron cultivos de fibroblastos humanos a virus, las células fabricaban también interferón, pero distinto del que se había aislado de leucocitos. Se obtuvo así un nuevo interferón en el año 1976, interferón  $\beta$ . Tras secuenciar primero la cadena de aminoácidos, y clonar después el gen codificador del interferón  $\beta$  se consiguió preparar en el año 1980 interferón  $\beta$  recombinante. Este se prescribe en el

tratamiento del cáncer de colon, recto. Siguiendo una metodología similar (cultivos celulares infectados con virus, aislamiento y purificación, secuenciación y clonación) se obtuvo el interferón y recombinante. Se usa, conjuntamente con antibióticos, en el tratamiento de la enfermedad granulomatosa crónica.<sup>3</sup>

Otra cuestión planteada fue: ¿por qué algunas estirpes de ratones resistían la infección por virus de la gripe, mientras otras estirpes sucumbían inexorablemente? La investigación por Jean Lindenmann le condujo de nuevo a la molécula de interferón. Las células infectadas por el virus fabricaban interferón, el cual activaba un gen que resultaba determinante para la resistencia de los ratones. El Dr. *Lindenmann* dejó constancia que después de dos décadas tratando de descubrir las sustancias que otorgaban resistencia a los ratones, la investigación le condujo otra vez al interferon.<sup>3</sup>

El IFN se utiliza a nivel mundial en el tratamiento de diferentes enfermedades como la Esclerosis Múltiple, Melanoma Cutáneo, Tuberculosis, enfermedades que afectan a la población y para las cuales como una opción de tratamiento se ha utilizado dicha citoquina debido a su acción antiviral y antitumoral.<sup>4</sup>

En Cuba, el 28 de mayo de 1981 científicos dieron el primer paso en el desarrollo de la Biotecnología, en el país al lograr el interferón leucocitario, molécula que se obtiene de la sangre, con aplicaciones en enfermedades virales y cancerígenas.

En la actualidad se han obtenido nuevas variantes: El interferón Alfa2b humano recombinante y la más novedosa, el interferón peguilado. Eduardo Martínez directo de a Unidad de Desarrollo Tecnológico del Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología(CIGB) de La Habana explicó que el Interferón peguilado (PEG-Heberon) se obtuvo por la modificación química de la molécula que permitió lograr una nano estructura ventajosa que favorece la disminución, de tres a solo una, de la cantidad necesaria de aplicaciones inyectables del producto, incrementa su efectividad y disminuye efectos adversos, está indicado para el tratamiento de Hepatitis crónica tipos B y C.<sup>5</sup>

Después de varios estudios realizados *in vitro* a los interferones, se obtuvo una formulación farmacéutica que contiene una mezcla de interferones alfa y gamma humanos, denominado HeberPAG, de actividad antiproliferativa, sinérgica, con efecto sobre el crecimiento de varias líneas celulares tumorales. Se le realizaron pruebas preclínicas que lo identificaron como un producto seguro para el uso en humanos y estudios clínicos donde se demuestra su aplicación intratumoral, perilesional, o ambas, con resultados satisfactorios y con efectos adversos de baja intensidad. La formulación fue optimizada y se obtuvo el CIGB-128-A con mayor potencia biológica que los interferones por separado.<sup>4</sup>

**Problema científico:**

¿Cuáles mecanismos de acción de los interferones lo explican como un medio de tratamiento en disímiles patologías?

**Justificación del problema:**

A lo largo de los años y hasta la actualidad la existencia de diferentes patologías tanto cancerígenas como víricas afectan a la población. Para su tratamiento se han realizado numerosas investigaciones relacionadas con los interferones debido al efecto que ejercen sobre las mismas en su mejoramiento por su acción antiviral, antiproliferativa, antiinflamatoria e inmunorreguladora.

Debido a esta evolución, y por lo antes expuesto su uso constituye un beneficio en el mejoramiento del paciente, elemento que condujo hacia el interés por la elaboración de dicha revisión para una mayor profundización sobre la explicación del por qué el empleo de interferones constituye un elemento importante de tratamiento.

## **OBJETIVO**

Explicar los mecanismos de acción de los interferones que lo justifican como una opción de tratamiento en disímiles patologías.



## **DESARROLLO**

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>4</sup>

Actualmente se reconocen dos tipos de receptores de membrana de los interferones, el receptor tipo I y el receptor II, cuya densidad, 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= interferón receptor). Por su parte, el receptor tipo II o IFNGR (interferony receptor), al cual sólo puede unirse IFN $\gamma$ , es un complejo tetramérico formado por dos cadenas alfa y dos cadenas beta ,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 y a la vez comparten el mecanismo del inicio de las señales de transducción, 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 $\gamma$ . 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. <sup>4</sup>

Las vías de transducción, así como los genes que son activados por los interferones tipo I y II, se superponen entre sí, por lo cual comparten algunas de sus funciones; sin embargo, los diferentes interferones también tienen funciones que no se superponen entre sí, hecho derivado de que son producidos en diferentes partes del organismo o por diferentes células, en respuesta a estímulos diferentes.<sup>4,5</sup>

## **Tipos de interferones**

### Interferón alfa (IFN $\alpha$ )

Constituye el más antiguo de todos, tiene más de 20 subtipos diferentes y representa una familia de proteínas homólogas, cada una con capacidades únicas. Los genes que lo codifican en el humano 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. 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), parece ser la más especializada para la producción de interferón, alcanzando sintetizar aproximadamente  $1 \times 10^9$  moléculas en un lapso de 12 horas. Su producción comienza desde las primeras horas de contacto viral y una vez producido sus efectos biológicos son inmediatos. Los distintos subtipos de IFN $\alpha$  muestran diferencias significativas en su capacidad en el momento de inducir la actividad antiviral, lo que se sugiere que podría ser causado porque tienen diferente afinidad a la unión al receptor. Por lo que este subtipo de interferón tiene diversas funciones: como 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>7</sup>

### Interferón beta (IFN $\beta$ )

El interferón beta presenta características muy semejantes al interferón alfa, incluyendo el cromosoma donde es codificado y su receptor, sitio por el cual ambos compiten, también su capacidad para modificar la producción de anticuerpos, la estimulación de los linfocitos T citotóxicos, la incrementación de la expresión de moléculas del MHC, y la inhibición de la proliferación de numerosos tipos de células in vitro e in vivo a través de mecanismo citostáticos por citar algunos de los efectos comunes de ambos. Cabe destacar que entre IFN $\beta$  e IFN $\alpha$  existe diferencias el mecanismo molecular de la inducción del IFN $\beta$ , la

farmacocinética, incluyendo la posibilidad de su producción espontánea o autocrina. Este subtipo puede ser sintetizado fundamentalmente por los fibroblastos, aunque en condiciones y bajo estímulos apropiados, prácticamente todas las células pueden producirlo. Sus principales efectos guardan gran relación a los que realiza el interferón alfa como actividad antiviral, capacidad antiproliferativa, efectos inmunomoduladores y actividad antitumoral.<sup>7</sup>

### Interferón gamma (IFN $\gamma$ )

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”. Producido principalmente por linfocitos T de ayuda activados (TH1), durante la respuesta inmune adaptativa, macrófagos y células NK en respuesta a estímulos antigénicos, el IFN $\gamma$ , también denominado interferón inmune, estructural y funcionalmente es muy diferente de IFN $\alpha$  y de IFN $\beta$ ; por ende, no es de extrañar que se fije a un receptor de membrana diferente codificado por genes localizados en el cromosoma 6 humano. 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 IgG2 e inhibe la producción de IgG1, IgG2, IgG3 e IgE, respetando la producción de IgM. 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. Presenta una peculiaridad que lo hace diferente 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 TH1 por medio del aumento en la producción de IL12 en las CPA e inducción directa del cambio de isotipo de inmunoglobulinas en células B. Por último, se menciona que el IFN $\gamma$

también promueve el desarrollo a TH1 al aumentar la secreción de IL12 en los macrófagos.<sup>7</sup>

### **Mecanismos de acción**

Todos los interferones tienen numerosas funciones inmunorreguladoras, antivirales, antiproliferativas y antiinflamatorias que se sobreponen entre los mismos y a los de otras citocinas.

#### **Actividad antiviral**

Una gran variedad de virus es capaz de inducir la producción de interferón tipo I, el cual es activo contra un amplio espectro de virus diferentes y no solo contra el virus inductor. Sin embargo, el interferón parece ser más específico en relación con la especie a partir de la cual se obtienen las células productoras del mismo. Por ejemplo, interferón obtenido a partir de células de ratón es poco eficiente para proteger células de rata, pollo o simio contra la infección viral.<sup>1,4,6</sup>

La inducción del IFN provoca la liberación de esta molécula y la producción de un estado antiviral en las células que entran en contacto con el interferón. Todos los virus que se multiplican activamente son capaces de inducir la producción de IFN y se cree que las moléculas de ARN de cadena doble actúan como inductores específicos. El IFN liberado produce el estado antiviral en otras células por medio de la unión con un receptor presente en la superficie celular. El gen que codifica al receptor para IFN alfa y beta está en el cromosoma 21, mientras que el gen que codifica el receptor para IFN tipo II O gamma, está en el cromosoma 6. Se sabe que la presencia de ARN de cadena doble estimula la fosforilación (adición de grupos fosfatos) de ciertas proteínas reguladoras, esto impide que estas proteínas participen en el proceso de iniciación de la síntesis de proteínas. Este ARN de cadena doble también activa una ribonucleasa que degrada el ARN mensajero, y por lo tanto detiene la síntesis de proteínas. Sin embargo, todavía no se conoce con claridad el mecanismo por el cual las actividades inducidas por el IFN son capaces de distinguir entre la síntesis de proteínas celulares y la síntesis de proteínas virales.<sup>1,4,6</sup>

## Actividad inmunorreguladora

Son numerosos efectos inmunorreguladores (pleiotrópicos) debido que 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. 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. 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>4,6</sup>

## Actividad antiproliferativa

Se expresa que por varios estudios en años anteriores antes de nuestra década las propiedades antiproliferativas del interferón se 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>4,6</sup>

### Actividad antiinflamatoria

La actividad antiinflamatoria de los interferones ha sido demostrada ampliamente en diversos modelos animales y en humanos. De los primeros cabe destacar tres situaciones:

- 1) Las observaciones de Veldhuis y colaboradores, 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 hematoencefálica.
- 2) Triantaphyllopoulos y colaboradores han informado que la administración de IFN $\beta$  reduce la magnitud de la artritis inducida por colágena bovina o CIA (collagen-induced arthritis).
- 3) 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.

De Los modelos humanos se menciona fundamentalmente el papel protector del IFN $\beta$  en la esclerosis múltiple, efectos reportados inicialmente por Jacobs y colaboradores, 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, así como disminución de los niveles séricos de MMP9 ( matrix metalloproteinase-9 ) e incremento de TIMP1 ( tissue inhibitor of MMP-type 1.<sup>7</sup>

### Principales tratamientos con interferones

El uso de interferones en la práctica clínica se expande a todas las regiones del mundo conforme a sus efectos en combinación con otros agentes terapéuticos. Aunque el interferón dio su primer esplendor como un agente antiviral, con el paso del tiempo se ha ganado el eslabón fundamental como producto biológico para el

tratamiento de diferentes patologías a través de numerosos preparados comerciales basados en diversos tipos de IFN.<sup>8</sup>

### **Leucemia Mieloide Crónica (LDL,Chronic myeloid leukemia )CML**

La CML es un trastorno clonal de las células madre hematopoyéticas, específicamente por números aumentados de granulocitos, es causada por productos genéticos deBCR-ABL1, es una tirosina cinasa constitutivamente activa, debido a la translocación equilibrada recíproca entre los brazos largos de los cromosomas 9 y 22 que desde el punto de vista citogenético se detecta como cromosoma Philadelphia (Ph)<sup>9</sup>

Muchos de los autores que han revisado esta temática han dirigido su estudio a su evolución , llegando a la conclusión de que comienza con una fase crónica o lenta, que cambia a una fase acelerada y termina en una fase blástica que por lo general muestra resistencia al tratamiento .En la mayoría de los pacientes se expresa asintomático, pero tienden aparecer manifestaciones como anemia y la esplenomegalia, que pueden incluir fatiga, malestar general, pérdida de peso en el caso de que la leucemia sea elevada y dolor por tumoraciones del cuadrante superior izquierdo del abdomen(por la esplenomegalia), y es digno aclarar que en pacientes que acuden con fase blasticas aceleradas o progresas a estas tienden aparecer con síntomas que incluye fiebre, dolor óseo y articular, eventos hemorrágicos, infecciones entre otro.<sup>9</sup>

Sin embargo, las respuestas terapéuticas relacionadas con inhibidores de la tirosina cinasa (TKI, tyrosine kinase inhibitors) han obtenido más relevancia clínica y dicta la vigilancia apropiada y cuidadosa de los pacientes para optimizar su tratamiento. De otra manera para el tratamiento y pronósticos en CML, en el año 1986 fue aprobado como terapia eficaz el uso de interferón alfa, debido a que en el transcurso de la fase crónica se reportaron tasas de respuesta de un 70% y 20% en otros estudios. En los últimos años hubo reportes que a embarazadas se le ha interrumpido de inmediato el tratamiento con TKI puesto que tres niños nacieron con malformaciones oculares, esqueléticas y renales. El control de CML durante la etapa gestacional puede tratarse con leucoforesis y con la

administración de hidroxirurea hasta el momento del parto. Existen reportes de casos exitosos y partos de niños sanos con tratamiento con interferón alfa, porque puede ser antiangiogenico e disminuir el riesgo de aborto.<sup>8</sup>

### **Melanoma cutáneo**

El melanoma cutáneo es un tumor inmunogenico y por tanto susceptible de responder a inmunoterapia. En ocasiones tiende a presentarse como una lesión cutánea pigmentada irregular que aumenta de tamaño o cambia con el tiempo. El melanoma es el quinto cáncer más frecuente en hombres y el sexto en mujeres y se caracteriza por ser un cáncer de los melanocitos que se sitúan a lo largo de la membrana basal en la unión dermoepidermica, células originadas en la cresta neural que migran durante el desarrollo fetal a diversos órganos y tejidos, aunque predominantemente a la piel. Este cáncer afecta frecuentemente a personas de la raza blanca, el grado de pigmentación de la piel es un factor relativo de protección frente a él. Existe una gamma de factores de riesgos a contraerlos sobre todo el tipo de piel, reacción a la exposición al sol, antecedentes de quemaduras solares graves con ampollas, antecedentes familiares de melanoma, presencia de nevos displasicos por hacer mención de alguno.<sup>10,11</sup>

Puede ser localizado o presentar metástasis regionales o a distancia las que se producen por diseminación a los ganglios linfáticos regionales, es decir a los localizados en la via de drenaje linfático inmediata a la localización. El melanoma en tránsito es una forma de metástasis linfática regional en la que el tumor se disemina por los conductos linfáticos de drenaje y se manifiesta en forma de nódulos cutáneos o subcutáneos entre la localización el tumor primario y los ganglios linfáticos regionales. Los síntomas de metástasis como masas, síntomas neurológicas o cefaleas, anorexia, pérdida de peso, dolor óseo o síntomas respiratorios.<sup>10,11</sup>

En la actualidad las estrategias de inmunoterapia en el melanoma cutáneo van dirigidas a controlar elementos reguladores clave del sistema inmunitario, con el objetivo de bloquear la tolerancia y promover respuestas antitumorales efectivas, tales como el uso terapéutico del interferón alfa (INF-alfa) y la citocina (IL-2).<sup>10,11</sup>



Este interferón tipo I constituyó la primera citocina exógena que demostró actividad antitumoral en melanoma avanzado con respuestas positivas en aproximadamente el 20% de los pacientes. Su efecto antitumoral se ejerce directamente sobre las células del tumor, pero también indirectamente potenciando la respuesta antitumoral, en buena medida a través de una activación más potente de las células dendríticas, que sostienen una mayor diferenciación de las células T efectoras citolíticas. Asociándole al INF-alfa una mejor respuesta antitumoral. Además, que diversos estudios realizados sobre esta patología muestran que dosis elevadas de IL-2 con o sin administración de linfocitos asesinos activados con citocinas in vitro, tenía efectos antitumorales.<sup>10,11</sup>

### **Carcinomas Basocelulares**

Los CBC son tumores epiteliales malignos de localización cutánea, que surgen de células pluripotenciales de la zona basal de la epidermis y de la vaina radicular externa del pelo a nivel del istmo inferior y de la protuberancia y se relacionan con las radiaciones ultravioletas y en menor frecuencia con otras causas. Se encuentran involucradas mutaciones de distintos genes, entre las que se destaca la del gen supresor de tumor Patched en el cromosoma 9q 22. El carcinoma basomolecular CBC se incluye en el cáncer de piel no melanocítico (CCNM) y constituye el cáncer de piel más frecuente en el ser humano. El comportamiento biológico de este carcinoma dependen de la interacción entre el epitelio y el estroma que lo rodea, comienza con un nódulo perlado refringente, que puede seguir diversos patrones de crecimiento o desarrollo que le dan individualidades propias y constituyen las formas clínicas de la enfermedad: nodular perlada, ulcus rodens, plano cicatrizal, infiltrante y terebrante. Entre estos tipos clínicos el nodular es el más frecuente, pero en la práctica es difícil observar lesiones puras, pues estos patrones tienden a mezclarse para constituir las llamadas formas mixtas y cualquiera de ellas puede o no estar pigmentada.<sup>12</sup>

Para el tratamiento de los CBC, se utilizan diferentes métodos entre estos se encuentran disponibles modalidades terapéuticas que dependen del tipo de tumor, las características del paciente y de los recursos las cuales pueden ser

quirúrgicas: contienen métodos como la cirugía convencional y la cirugía micrográfica de Mohs y no quirúrgicas: se emplea la radioterapia, terapia fotodinámica, quimioterapia, 5-fluoruracilo tópico o intralesional, el uso de interferones y más recientemente el imiquimod, el empleo de medicamentos que inhiben la vía Hedgehog y extracto de nuez de anacardo.<sup>13</sup>

Los IFN modulan la expresión de protooncogenes a nivel celular. Debido a estas propiedades, han tenido un gran uso en la terapéutica, por lo que constituyen uno de los principales materiales biotecnológicos que se producen en el ámbito mundial.<sup>13</sup>

Se observa que desde finales de la década del 80 inició los estudios de este fármaco como terapia en el CBC, un incremento de las investigaciones sobre ese campo se produce en los años 90; son las investigaciones más relevantes que avalan la eficacia y seguridad del tratamiento con interferones.<sup>13</sup>

Un estudio en Cuba abierto, prospectivo (Anasagasti 2009) evalúa por primera vez la combinación de INFs alfa y gamma intra y perilesionalmente en CBC agresivos, extensos, recurrentes y resistentes a otros tratamientos (cirugía, radioterapia, quimioterapia) utilizan la pauta de 3 veces semanal durante 3 semanas y realización de biopsia cutánea a las 13 semanas de finalizar el tratamiento. Se incluyeron 12 CBC, de los cuales 47% presentan eliminación completa del tumor, en 40% de los casos se obtuvo una reducción del 30% del tumor y 13% permanecieron estables a los 38 meses de seguimiento. Holguín es sitio clínico de la investigación, el estudio en este campo despierta especial interés en la comunidad científica sobre todo en nuestro país, donde ya vimos que no todas las técnicas están disponibles en nuestro arsenal terapéutico, pero sí donde desde hace varias décadas se desarrolla este excelente producto biotecnológico que es el interferón y hoy es líder en los estudios clínicos para determinar la efectividad de los mismos en las enfermedades oncoproliferativa, en especial el carcinoma basocelular. Paciente con CBC fue tratada con Interferón alfa 2 B recombinante humano, con la dosis de 3 millones de unidades tres veces a la semana durante tres semanas perilesional, obteniéndose excelentes resultados estéticos luego del

tratamiento. A las 13 semanas de haber concluido el tratamiento, existió una desaparición clínica de la lesión con resultados estéticos favorables.<sup>13</sup>

## **Hepatitis C**

Esta infección generalmente está asociada con transfusiones en el pasado, antes de 1992, ya que el factor de riesgo de drogadicción intravenosa es evidente en poblaciones más jóvenes. Lo importante sobre este virus en la tercera edad es conocer la severidad del daño hepático, y basándose en este hallazgo se decidirá la conducta a seguir más apropiada. 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>20</sup>

La infección por hepatitis crónica C, es un factor de riesgo bien conocido para la ocurrencia de carcinoma hepatocelular (CHC). Debido a que estudios realizados en algunos países de Europa, Oceanía y América, la hepatitis crónica C y la cirrosis alcohólica son los principales factores de riesgo para CHC.<sup>14</sup>

El tratamiento de la infección por VHC en la población de adultos mayores, permanece como un asunto controversial, con evidencias limitadas. Las recomendaciones para el tratamiento de la población general están basadas sobre grandes estudios multicéntricos, controlados y randomizados.<sup>14</sup>

Se han realizado pocos estudios a lo largo de los años sobre el tratamiento de infección por VHC en pacientes con edades avanzadas y algunos no evalúan la tasa de respuesta virológica sostenida. Estudios posteriores evaluaron la respuesta virológica sostenida, usando monoterapia con interferón o interferón con amantadina, actualmente considerados obsoletos.<sup>14</sup>

Autores que han centrado su atención en la hepatitis C fundamentan que si no existe en pacientes ancianos evidencias de cirrosis en general se maneja expectante, sin el tratamiento combinado establecido de interferones pegilados

alfa y ribavirina, ya que es poco probable que la vida se vea comprometida por su enfermedad hepática.<sup>14</sup>

La combinación de interferón pegilado (PEG-IFN)/ribavirina, es el tratamiento estándar para hepatitis crónica C, pero los resultados óptimos, requieren un enfoque individual: edad, sexo, cirrosis, resistencia a la insulina, diabetes, afroamericanos y exceso de peso. El monitoreo viral durante la terapia, marca el curso del tratamiento, particularmente los resultados del ARN-VHC a las 4 semanas [respuesta virológica rápida (RVR)] y 12 semanas [respuesta viral completa temprana (cEVR)].<sup>14</sup>

El tratamiento de VHC con interferón pegilado y ribavirina está asociado con numerosos eventos adversos. Los más comunes pueden ser clasificados como síntomas parecidos a la influenza, manifestaciones psiquiátricas, reacciones autoinmunes y toxicidad hematológica.<sup>14</sup>

Sin duda, el tratamiento farmacológico en hepatopatía crónica avanzada y descompensada por virus de hepatitis C está contraindicado por el alto riesgo de empeorar el estado de función hepática.<sup>14</sup>

## **Hepatitis B**

La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) es considerado un problema de salud pública mundial. Se estima que hay en el mundo 350 millones de personas infectadas crónicamente por el VHB que pueden evolucionar a cirrosis hepáticas y carcinoma hepatocelular. Las opciones terapéuticas de la hepatitis B crónica (HBC) han aumentado y en la actualidad se dispone de 6 tratamientos autorizados: interferón alfa (IFN $\alpha$ ) estándar, interferón pegilado alfa (PEG-IFN $\alpha$ ), lamivudina, adefovir, entecavir y telbivudina. Desde el año 1992 que fue aprobado el tratamiento con el IFN $\alpha$  constituye la primera línea para la HBC AgHBe positivo (hepatitis crónica B HBeAg positiva) que se caracteriza por altos niveles de viremia y un aumento persistente o intermitente de ALT y AgHBe negativo (La hepatitis crónica HBe Ag negativa) que es el resultado de mutaciones en la región core o precore que suprimen la expresión del HBe Ag, aunque actualmente se indica el

PEG-IFN $\alpha$  por ser más eficaz. A. Las ventajas del IFN $\alpha$  y PEG-IFN $\alpha$  son su administración con duración definida en el tiempo, consiguen mayor tasa de respuesta sostenida y no inducen mutantes del VHB con resistencia antiviral. Consiguen mayor aclaramiento de AgHBe y AgHBs debido a su acción antiviral e inmunomoduladora. El PEG-IFN $\alpha$  induce una respuesta sostenida bioquímica y virológica en alrededor de un tercio de los pacientes con HBC AgHBe positivo. Los pacientes que tienen transaminasas elevadas, carga viral moderada y los genotipos A y B del VHB se dice que responden mejor al IFN $\alpha$  y PEG-IFN $\alpha$ . El IFN $\alpha$  y el PEG-IFN $\alpha$  tienen el inconveniente de ser fármacos con efectos secundarios y contraindicaciones. No se pueden administrar a pacientes con cirrosis descompensada. La combinación de análogos de nucleóstidos/nucleótidos con PEG-IFN $\alpha$  podría conseguir tasas de respuesta sostenida más elevadas, pero debe investigarse qué estrategia terapéutica es la más adecuada. 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 mismo. 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>15,16</sup>

## **Esclerosis Múltiple**

La esclerosis múltiple, EM es una enfermedad inflamatoria desmielinizante más común del Sistema Nervioso Central (SNC), 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>8</sup>

Las formas clínicas evolutivas de la **EM** fundamentales son las formas con exacerbaciones y las crónicas progresivas, dentro de ellas existen variantes: la forma exacerbacion-remision, la exacerbacion-progresion, la forma exacerbacion-con progresion secundaria, la forma crónica-progresiva primaria, la forma crónica con exacerbaciones sobre impuestas y también por la intensidad se describen formas malignas y benignas de la enfermedad.<sup>8</sup>

Los estudios iniciales del interferón en la esclerosis múltiple 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. El uso de IFN $\beta$ -1b para el tratamiento de esclerosis múltiple contiene 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 microglía 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>8</sup>

Basados en los elementos discutidos con anterioridad (el mecanismo de acción de los interferones) se puede integrar que, los distintos tipos de INF (alfa, beta y gamma) por su actividad antiviral, antiproliferativa e inmunomoduladora son usados en la práctica clínica para el tratamiento de distintas enfermedades víricas y cancerígenas. Estos inhiben el crecimiento de las células tumorales a diferentes niveles del ciclo celular, tienen efectos proapoptóticos a través de la inducción de componentes intracelulares que promueven la muerte celular programada, propiedad de activar linfocitos T citotóxicos, células NK y monocitos y a través de ello contribuir a la destrucción de células tumorales, además se destaca su propiedad antiangiogénica, en el caso de los virus(patógenos intracelulares) los IFN actúan a través de la inducción y expresión de numerosos genes con actividad antiviral, uno de los principales efectos inhibitorios para muchos virus es el bloqueo de la síntesis proteínica.

## **CONCLUSIONES**

Los interferones son un grupo de proteínas con actividad antiviral, antiproliferativa e inmunomoduladora. Participan en la respuesta inmunitaria frente a patógenos intracelulares como los virus a través de la inducción y expresión de numerosos genes con actividad antiviral, uno de los principales efectos inhibitorios para muchos virus es el bloqueo de la síntesis proteínica, lo que explica su uso para el tratamiento de enfermedades como la Hepatitis C, Hepatitis B. Tienen la capacidad de interferir en los procesos de regulación de la proliferación celular, acción en la que se fundamenta su uso en oncología (Carcinomas Basocelulares, Melanoma Cutáneo). Es probable que el uso de interferones en la práctica clínica se expanda conforme se aprende más acerca de sus efectos en combinación con otros agentes terapéuticos, puesto que además sus efectos secundarios son leves.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

- 1- Avendaño-Alvarado Gerardo. Virus B e interferón. Acta méd. costarric [Internet]. 2008 Nov [cited 2019 Oct 02] ; 50( Suppl 3 ): [aprox. 7.p]: Disponible en: [http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0001-60022008000500015&lng=en](http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022008000500015&lng=en).
- 2- Rosario Quijano M, García Piñeiro JC. Sistema interferón y estrés oxidativo. Rev Cubana Invest Bioméd [Internet]. 2014 Mar [citado 2019 Oct 02] ; 20( 1 ). [aprox. 8.p]: Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-03002001000100016&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002001000100016&lng=es).
- 3- Lopez Tricas JM. Descubrimiento del interferón obituario de Jean Lindenmann. [Internet]. Londres: Institute for Medical Research; 2015. [citado 2019 Oct 02] : Disponible en: <http://www.info-farmacia.com/system/app/pages/search?scope=search-site&q=DESCUBRIMIENTO+DE+LOS+INTERFERONES>.
- 4- González Sánchez N, Armada Esmores Z, Llópez Casanova L. Propiedades de los interferones y su acción antitumoral. Medicentro Electrónica [Internet]. 2017 Sep [citado 2019 Oct 02] ; 21( 3 ). [aprox. 9.p]: Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30432017000300002&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30432017000300002&lng=es).
- 5- Riera L. Todo comenzó con el interferón. Gramma. 2016 Jun 06; Nacionales.(col.1).
- 6- Owen JA, Punt J, Stranford SA, Jones PP. Receptores y señalización: citosinas y quimiocinas en: Kuby Inmunología. 7.ma.ed. Mexico: Mc Graw Hill education. 2013. P.105 - 140.
- 7- 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.
- 8- Roitt IM. Inmunidad Inata en Inmunología fundamentos. 9.na.ed. Bogota: Editorial Medica Panamericana. 1998. p.3-21.
- 9- Kantarjian H, Cortes J. Leucemia mieloide crónica. En: Principios de Medicina Interna. 19na.ed.



- 10-McMasters KM, Urist MM. Melanoma y neoplasias malignas cutáneas.En: Oncología quirúrgica. T.2. 3ra. ed. España: EL sevier; 2017.p 742-767.
- 11-Martinez Escribano J, Minguela Puras A, Navarro Sanchez C, Ortiz Reina S, Piñero Mandrona A, Porras Martinez M, et al. Epidemiología del melanoma cutáneo en la región de Murcia. En: Melanoma Cutáneo, Guía Clínica Práctica. 1ra. ed. Murcia: Arrixaca; 2017. p. 19-26.
- 12-Pérez Leyva E, Batista Ochoa K, Pérez Guerra O, Bello Rivero I, Serrano Martínez M V. Interferones una opción terapéutica moderna en el tratamiento de los carcinomas basocelulares. ccm [Internet]. 2016 Jun [citado 2019 Oct 02] ; 20( 2 ) [aprox. 12.p]: Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1560-43812016000200006&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812016000200006&lng=es)
- 13-Barrera MV, Herrera E. Tratamiento quimioterápico tópico de la queratosis actínica y el cáncer cutáneo no melanoma: situación actual y perspectivas. Actas Dermosifiliogr.2016 [citado 23 oct 2019]; 98(8):556-562. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001731007701333>
- 14-Fernández S. Hígado y hepatitis C en los adultos mayores. Opciones de tratamiento. Revista de la Sociedad Venezolana de Gastroenterología. . [Internet]. 2015 Oct-Dic [citado 2019 Oct 02] ; 67(4) [aprox. 7.p]: Disponible en: [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_pdf&pid=S0016-35032013000400011&lng=es&tlng=es](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_pdf&pid=S0016-35032013000400011&lng=es&tlng=es)
- 15-Avendaño-Alvarado Gerardo. Virus B e interferón. Acta méd. costarric [Internet]. 2015 Nov [cited 2019 Oct 02] ; 50( Suppl 3 ): [aprox. 7.p]: Disponible en: [http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0001-60022008000500015&lng=en](http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022008000500015&lng=en).
- 16-García Buey L, Gonzalez Mateos F, Moreno Oteroa R. Interferón en la hepatitis B. España: Elsevier; 2016 [citado 2019 Oct 02]. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0213-005X\(08\)76516-9](https://doi.org/10.1016/S0213-005X(08)76516-9)Get rights and content