INTERFERON INMUNE: ¿Arma antiviral y anticancerosa?

(Tercer artículo de la serie)

Daniel Pacheco Leal *

El interferón fue reconocido originalmente como una sustancia antiviral hace 25 años cuando el británico Alick Isaacs y el suizo Jean Lindenmann observaron que una célula animal infectada por un virus producía una sustancia capaz de volver a las células circundantes resistentes a infección viral. 6

El sistema interferón, o más bien los interferones, están constituidos por glicoproteínas producidas virtualmente por todas las células nucleadas del organismo cuando son infectadas por un virus. El interferón secretado por la célula infectada no inactiva al virus directamente. Más bien, reacciona con las membranas de células vecinas para activar un segundo gene. Este se transcribe y traduce en una proteína inhibidora de la traducción (TIP), que directamente inhibe la replicación viral pero no la de la célula huésped.⁴

El interferón antiviral es inespecífico en dos formas: diferentes virus inducen el mismo tipo de interferón, y el mismo interferón inhibe muchos tipos de virus. Sin embargo, el interferón actúa sólo en las células de la especie animal en que fue inducido y no otras; el interferón humano protege células humanas pero no las de ratones o pollos, es decir, es específico de especie⁸.

Los interferones

Como se mencionó antes, los interferones son una familia de proteínas cuyos pesos moleculares oscilan entre 16,000 y 20,000 daltones; además, están provistas de una cadena lateral glicosilada.

Desde hace tiempo se denomina a los interferones de acuerdo al tipo de célula que los produce. Así, aunque hay todavía confusión al respecto, se ha convenido en llamar interferones α a los que provienen de luecocitos estimulados por virus. Los interferones β provienen de fibroblastos cuya producción se induce gracias a un RNA bicatenario (el virus, durante su replicación en la célula, fabrica RNA bicatenario). Por último, los interferones γ , llamados interferones inmunológicos, son producidos por los leucocitos cuando algunas sustancias los conducen a un estado de inmunocompetencia 11 .

Interferón inmune

Falcoff y su grupo usaron por primera vez el término "interferón inmune" para definir los tipos de interferón producidos exclusivamente en células inmunocompetentes estimuladas por antígenos específicos o por estimulación inespecífica con mitógenos y lectinas³.

El trabajo llevado a cabo en este campo por este y otros grupos de investigadores^{1, 13} llevaron a la conclusión de que existen dos tipos diferentes de interferones inmunes: primero, aquellos inducidos por estimulación de linfo-

^{*} Profesor titular de bioquímica aplicada. Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional. Investigador científico del Instituto Nacional de Ciencias y Tecnología a la Salud del Niño-DIF.

citos B, estables a pH ácido, antigénicamente relacionados con el interferón viral, y segundo, interferones inducidos por estimulación de linfocitos T, inestables a pH y antigénicamente distintos del interferón viral (Fig. 1).

Youngner introdujo un nombre muy popular para designar el interferón inducido por antígenos, inestable a pH ácido y antigénicamente distinto del interferón viral (también llamado tipo I) al que llamó interferón tipo II. Interferón inmune y tipo II son a menudo sinónimos en la literatura. Sin embargo, de acuerdo a los criterios de antigenicidad y estabilidad a pH ácido, debe distinguirse el interferón tipo T—similar al tipo II de Youngner— del tipo B, que comparte algunas de las características del interferón viral o tipo I⁵.

Propiedades de los interferones

Durante los últimos años se han acumulado gran cantidad de datos acerca de las propiedades fisicoquímicas, purificación, mecanismo de acción y propiedaes inmunológicas de los interferones virales en tanto que no se han llevado a cabo estudios acerca de las propiedades de los interferones inmunes.

Sin embargo, ciertos grupos de investigadores han proporcionado más información acerca de semejanzas y diferencias en las propiedades de ambos grupos de interferones.

¿Cómo se puede conluir que una sustancia inducida por mitógenos o antígenos pertenece al sistema interferón? Un número de características funcionales, cuando se analizan en conjunto, definen específicamente la actividad interferón. Estas propiedades incluyen: actividad antiviral contra un amplio espectro

de virus; gran especificidad de acción antiviral dentro de familias animales; requerimiento de RNA y síntesis de proteínas celulares para que el interferón ejerza su acción antiviral. El interferón inmune cumple con todos estos criterios².

La serie final de observaciones que llevaron a proponer que el interferón inmune tiene un efecto inmunosupresor proviene de estudios sobre los efectos de ambos tipos de interferón (viral e inmune) sobre la respuesta inmune. Inicialmente, estos estudios se hicieron con interferón viral, el cual inhibe la respuesta blastogénica y la síntesis de DNA en linfocitos estimulados con mitógenos tanto in vitro como in vivo. 9,12 Posteriormente se observó inhibición de la síntesis de anticuerpos a eritrocitos de carnero por interferón-T purificado inducido por fitohemaglutinina (PHA) in vitro. La actividad inhibidora de la respuesta inmune no pudo disociarse de la actividad antiviral al fraccionar este interferón-T con diferentes materiales cromatográficos.⁷

Aunque ambos interferones (viral e inmune) son antivirales e inmunosupresores, el interferón tipo T y el tipo II parecen tener una actividad inmunosupresora excepcionalmente alta en comparación con el interferón inducido por virus. Al igual que el interferón viral, la cinética del interferón-T al inhibir la síntesis de anticuerpos muestra que interfiere con los primeros eventos de la activación linfocítica. 7,10

También se han comparado el interferón viral y el tipo T con respecto a otra propiedad biológica: la citotoxicidad espontánea de las células "asesinas" naturales (NK). Algunos laboratorios han demostrado recientemente que la citotoxicidad de estas células contra di-

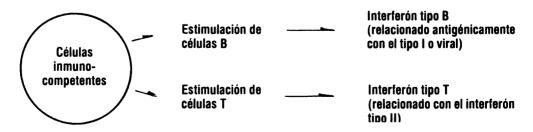


Fig. 1. Inducción de interferón inmune.

ferentes líneas de células tumorales aumenta después de tratamiento con ambos interferones.9

Se ha sugerido que el interferón viral interactúa con porciones de la membrana que contienen carbohidratos. Su acción antiviral es bloqueada cuando se adicionan gangliósidos. El interferón viral se une a gangliósidos enlazados covalentemente a sefarosa, y esta unión se revierte en presencia de N-acetil-neuraminil lactosa, un trisacárido común a muchos gangliósidos. En cambio, el interferón-T ni se une a glucolípidos ni es inhibido por ellos.

Si la afinidad del interferón viral por gangliósidos está ligada a su interacción funcional con las células, entonces los interferones-T deben interactuar con componentes diferentes de estas células, ya que no se unen a gangliósidos.

Así, aun cuando el interferón-T produce los mismos efectos biológicos que el viral, claramente tiene mecanismos de interacción diferentes con las células (tabla 1).

TABLA 1.

PROPIEDADES DE INTERFERONES VIRELES Y TIPO T.

Semejanzas

Fisicoquímicas:

Hidrofobicidad Glicosilación Sitio de unión a polinucleótidos

Biológicas:

Acción antiviral sobre células L Activación de células NK Inhibición de síntesis de anticuerpos

Diferencias

Estabilidad a pH ácido Estructura antigénica Afinidad por gangliósidos

Estos aspectos diferenciales tienen significancia médica: se sabe que pacientes con cáncer tienen con frecuencia niveles elevados de gangliósidos circulantes que pueden reflejar concentraciones crecientes de estos glicolípidos en los tejidos que rodean el tumor. El tratamiento de tales pacientes con interferón de fibroblastos o leucocitos humanos puede no ser efectivo ya que estos interferones también se unen a gangliósidos. Consecuentemente, el uso de interferón-T humano constituye una terapia alternativa en casos donde el interferón de fibroblastos o leucocitos no produzca los efectos deseados.⁵

Interferones y cáncer

En 1976, el grupo de Gresser aportó pruebas originales y convincentes sobre el papel del interferón en las enfermedades virales del ratón al demostrar que la administración de suero antinterferón disminuye considerablemente la sobrevida de ratones infectados por diversos virus. Además, el tratamiento con suero antinterferón induce la aparición precoz y frecuente de tumores (sarcomas) en estos animales. Esta observación es tanto más interesante cuanto que ha quedado establecido el origen viral de ciertos cánceres del ratón (y del hombre).

También en el ratón, la inoculación de células cancerosas cultivadas en el laboratorio inducen procesos tumorales. Se ha demostrado que el tratamiento con interferón inhibe eficazmente el desarrollo de estos tumores cuyo origen viral, por otra parte, no ha sido demostrado. Es conveniente recordar que, *in vitro*, el interferón inhibe la multiplicación celular, trátese de células normales o tumorales.

En la actualidad, parece posible dividir los efectos del interferón en dos grupos. Por una parte los efectos inhibidores: inhibición de la multiplicación viral, inhibición de la síntesis de anticuerpos, inhibición de la multiplicación y del crecimiento celulares; por otra parte, efectos activadores sobre las funciones de ciertas células, los cuales han interesado a los cancerólogos y, sobre todo, a los inmunoterapeutas. Estos efectos incluyen los ya mencionados antes sobre las células NK, cuya toxicidad particular se expresa contra células tumorales y también contra células infectadas por un virus.

Otro tipo de célula estimulada por interferón es el macrófago, célula que puede fagocitar bacterias, virus y células tumorales. Muchos investigadores han demostrado que el interferón y sus inductores aumentan la capacidad fagocítica de los macrófagos.

Este fenómeno y la actividad citotóxica espontánea de células NK son de cinética rápida, mientras que los efectos inhibidores son de cinética lenta, ya que requieren de síntesis de nuevas proteínas celulares.

Si bien es cierto que el costo de producción del interferón con fines de tratamiento experimental es alto: 50,000 dólares por enfermo por año, la ausencia de toxicidad del interferón permite un tratamiento ambulatorio y no entraña ninguna de las complicaciones de la quimioterapia. Tomando en cuenta el precio por día de hospitalización, los exámenes de control y los cuidados necesarios para los pacientes sometidos a quimioterapia con su cortejo de complicaciones hematológicas e infecciosas, no es posible rechazar la utilización experimental de interferón bajo pretexto de su costo elevado.

Por otra parte, durante el tratamiento con interferón, los pacientes cancerosos no padecerán ninguna enfermedad viral, mientras que los sujetos cancerosos sometidos a quimioterapia son habitualmente muy sensibles.

RESUMEN

El interferón, glicoproteína inducida originalmente durante una infección viral, puede ahora ser inducido durante procesos que involucran células inmunocompetentes. Surgen así dos tipos de interferones: viral e inmune o tipo I y tipo II respectivamente. A su vez, el interferón inmune puede ser inducido en linfocitos T (interferón tipo T, relacionado con el tipo II) o en linfocitos B (interferón tipo B, relacionado con el interferón viral).

Aun cuando los interferones viral e inmune son antivirales e inmunosupresores, el tipo T y el tipo II tienen una actividad inmunosupresora más alta que el tipo viral. Además de estas actividades antivirales e inmunosupresoras del interferón, éste posee actividades antitumorales: actividad antitumoral en el ratón, inhibición de la multiplicación de células tumorales, activación de células NK y aumento del poder fagocítico de los macrófagos. He aquí los argumentos que justifican hoy en día la utilización experimental del interferón en las enfermedades virales y cancerosas del hombre.

SUMMARY

Interferon is a glycoprotein firstly induced in a viral process, and now can be induced in events that involved immunocompetent cells. So, there are actually two kinds of interferons: viral and immune, or type I and type II respectivelly. In addition, immune interferon can be induced in T-lymphocytes (T-interferon, related with type II) or B-lymphocytes (B-interferon, related with viral interferon).

Even though viral and immune interferon have both antiviral and immunosuppressive effects, T-interferon and type II have immunosuppressive activity higher than viral type. Also, interferon has antitumoral activities: antitumor activity in mice, tumoral cells multiplication inhibition, NK cells activation and macrophage phagocytic power augmentation. Here are nowadays arguments that justify experimental use of interferon in viral and cancer diseases of man.

BIBLIOGRAFIA

- Baron, S., J.E. Blalock, F. Dianzani, W.R. Fleischmann jr., J.A. Georgiades, H.M. Johnson y G.J. Stanton: "Immune interferon: some properties and functions". Ann. N.Y. Acad. Sci., Vol. 350, pp. 130-143 (1980).
- Baron, S. y H.M. Johnson: "Does interferon help regulate immunity?" *The Sciences*, Vol. 18, No. 4, pp. 18-29 (1978).
- Falcoff, R.: "Some properties of virus and immune induced human lymphocyte interferon". J. Gen. Virol. 16:250-253 (1972).
- Falcoff, E.: "L'interféron". La Recherche, No. 104, Vol. 10, pp. 946-955 (1979).
- Falcoff, E., J. Wietzerbin, S. Stefanos, M. Lucero, C. Billardon y L. Catinot: "Properties of mouse immune T-interferon (Type II)". Ann. N. Y. Acad. Sci., Vol. 350, pp. 145-155 (1980).
- Isaacs, A. y J. Lindenmann: "Virus interference. I.
 The interferon." Proc. Roy. Soc. Sec. London. 147:258-267 (1957).

INTERFERON INMUNE

- Lucero, M.A., J. Wietzerbin, S. Stefanos, C. Billardon, E. Falcoff y W.H. Fridman: "Immunosuppressive properties of purified immune T-interferon." Cellular Immunology, 54:58-69 (1980).
- Pacheco-Leal, D.: Interferón I. Propiedades y aplicaciones clínicas. Acta Médica, Vol. XI, No. 43, pp. 101-111 (1975).
- Pachecho, D., R. Falcoff, L. Catinot, F. Floc'h, G. Werner y E. Falcoff: "Inhibitory effect of interferon on DNA and RNA synthesis in murine spleen cells stimulated by lectins". Ann. Immunol. (Inst. Pasteur), 127C:163-171 (1976).
- Pacheco-Leal, D.: "Interferón: modulador de la respuesta inmune". Acta Pediátrica de México-DIF, Vol. 2, No. 2, pp. 68-71 (1981).
- 11. Sauclières, G.: "El interferón: ¿terepéutica del futuro?" Mundo Científico, No. 1, Vol. 1, pp. 16-18 (1981).
- 12. Wallen, W.C., J.H. Dean, C. Gauntt y D.O. Lucas: "Suppression of lymphocyte stimulation in mouse

- spleen by interferon preparations". En Effects of interferon on cells, viruses and the immune system. Acad. Press., pp. 355-365 (1975).
- Wietzerbin, J., R. Falcoff, L. Catinot y E. Falcoff: "Affinity Chromatographic analysis of murine interferons induced by viruses and by T and B cell stimulants." Ann. Immunol. (Inst. Pasteur), 128c:699-708 (1977).
- 14. Youngner, J.S. y S.B. Salvin: "Production and properties of migration inhibitory factor and interferon in the circulation of mice with delayed hypersentivity. *J. Immunol. 111*:1914-1922 (1973).

LECTURAS RECOMENDADAS

Effects of interferon on cells, viruses and the immune system. Ed. A. Geraldes. Acad. Press. (1975).

Regulatory functions of interferons. Ed. Vilcek, Gresser y Merigan. Ann. N.Y. Acad. Sci. Vol. 350 (1980).