

Trabajo de revisión

Una gota de agua en un océano: Ideas sobre los interferones ⁽¹⁾

KARI CANTELL

Instituto Nacional de Salud Pública
Helsinki, Finlandia

Cuando recibí la invitación para preparar esta conferencia, me permitieron seleccionar el tema; una disertación idónea implicaba la posible revisión del estado actual de las investigaciones en el campo de los interferones, y al mismo tiempo, predecir su tendencia futura. Es tanto lo avanzado en este campo durante los últimos años que no he podido ir al mismo paso de los adelantos en todas las esferas y sencillamente no sé dónde nos encontramos actualmente. Sería mucho más sencillo predecir las orientaciones futuras, cualquiera puede hacerlo y yo encuentro un pretexto para evitarlo. La mayoría de las predicciones hoy día serán en algún sentido erróneas y quizás la peor de ellas podría facilitar el trabajo de futuros conferencistas. Sería, por supuesto, más sencillo y seguro, hablar del trabajo que uno mismo ha realizado, y gran parte de mi conferencia tratará acerca de las actividades en mi propio laboratorio. Comprendo que, en comparación con toda la información que se ha acumulado con gran rapidez sobre los interferones, las recientes contribuciones de mi pequeño laboratorio no son más que una gota de agua en un océano. Es difícil hablar acerca de todo el océano y por otra parte es poco interesante hablar sobre una gota. Sin embargo, aprovecharé esta oportunidad para decir algo sobre ambos. Esta conferencia será heterogénea, más bien una colección egocéntrica de datos y de ideas.

La fuerza motriz de esta odisea ha sido las aplicaciones clínicas de los interferones.

INDUCTORES

Las células humanas tienen al menos una docena de genes para diferentes interferones. ¿Cómo pueden ser utilizados los productos de estos genes para la prevención y el tratamiento de las enfermedades?

Con respecto a esta cuestión existen dos enfoques principales: 1) la activación del sistema de interferón endógeno mediante la administración de inductores; 2) la preparación de diferentes interferones *in vitro* y el uso de estos interferones exógenos como drogas. El primer enfoque motivó gran interés durante los 10 años que siguieron al descubrimiento del interferón. Este gran interés fue motivado por el descubrimiento de potentes inductores polinucleotídicos de los interferones por Maurice Hilleman y su grupo (Hilleman, 1969). Sin embargo, el interés en los inductores y en sus aplicaciones clínicas rápidamente disminuyó, siendo la principal

razón probablemente su toxicidad. En aquella época, los inductores se concebían como tóxicos y los interferones como productos no tóxicos.

En los últimos años, se ha demostrado que aun los interferones conocidos también son responsables de cierto número de efectos tóxicos.

Ha llegado el momento de reconsiderar nuestro criterio con respecto a los inductores. Muchos de sus efectos adversos, aunque tal vez no todos, pueden ser originados, en efecto, por los interferones que ellos inducen. En mi opinión, los inductores merecen mayor atención que la que están recibiendo hoy en día.

PRODUCCION

Como conocemos, hace algunos años los interferones recibieron una enorme publicidad. Si efectuamos actualmente un balance, es posible preguntarse si esta publicidad ayudó o dificultó la investigación acerca de los interferones. Mi opinión ha cambiado, y mi respuesta actual es que esta publicidad en definitiva constituyó una ayuda para el desarrollo de estas investigaciones. Hace aún pocos años, el obstáculo principal para la prueba clínica de los interferones fue la escasez de los preparados de este producto. La publicidad desempeñó un papel decisivo al favorecer las inversiones de la industria farmacéutica en la producción de interferones. Hoy día, algunos de los inversionistas parecen lamentar su decisión, pero el hecho es que actualmente se dispone de más interferón que el que cualquiera hubiera podido soñar hace 4 años. (Cantell, 1979). Los interferones que se producen en mayor abundancia posiblemente no sean los mejores para muchos propósitos. Con el tiempo, todos los interferones que ahora conocemos, y muchos que aún no conocemos, estarán disponibles para efectuar ensayos clínicos.

Ingenuamente yo esperaba, y creía, que las compañías farmacéuticas desearían comparar sus interferones con el interferón humano leucocitario en los ensayos clínicos. Pero, actualmente, la industria farmacéutica muestra poco interés en tales estudios comparativos. Es comprensible que las compañías traten de encontrar mercados para sus interferones, pero en mi opinión, la comparación clínica de diferentes interferones será de gran importancia en el futuro.

Actualmente se prueban y se seguirán probando los diferentes subtipos de interferón alfa obtenidos por vía de ingeniería genética, en muchas enfermedades en las cuales el interferón leucocitario no ha sido estudiado. En los casos en que se encuentren resultados francamente positivos con los subtipos de interferón alfa en los estudios clínicos, los productores de interferón leucocitario tratarán de organizar estudios comparativos. Por el contrario, no se requerirá este tipo de investigación si el interferón leucocitario no ofrece resultados claramente superiores a los obtenidos con los interferones alfa recombinantes. Pero si los resultados con los interferones leucocitarios son definitivamente superiores será importante aclarar si su actividad se debe a otros subtipos, a la combinación de diferentes interferones, o a algún otro factor. En mi opinión, la mayor parte del interferón leucocitario humano debe ser utilizada para este tipo de estudio comparativo en el futuro. Idealmente, los ensayos clínicos deben realizarse con preparaciones de interferones puros (Sikora, 1983), pero considero que en el estado actual de los trabajos no se debe ser demasiado rígido con respecto a nuestra demanda de pureza para estos preparados.

Actualmente, la composición del interferón leucocitario humano se comprende poco.

Sería importante conocer qué tipos de interferones están presentes y en qué proporción en las preparaciones utilizadas para los estudios clínicos, así como conocer si contienen otros compuestos biológicamente activos.

No todas las preparaciones de interferón leucocitario humano son idénticas.

La composición puede depender grandemente de los métodos utilizados para su producción y su purificación. En Finlandia, nosotros tratamos de mantener nuestros métodos lo más constantes posible, y de esta forma reducir al mínimo las variaciones de un lote a otro.

¿QUE SE ENTIENDE POR INTERFERON NATURAL?

Los interferones producidos por las células eucariotas se denominan frecuentemente *interferones naturales*, en contraste con los producidos por las células procariotas. El interferón beta obtenido a partir de los fibroblastos diploides humanos es, sin lugar a dudas, más natural que el interferón beta obtenido en la bacteria *E. coli*; los bacilos y las levaduras no constituyen organismos ideales para la producción de *todos* los interferones para *todos* los propósitos. Ciertamente, un cultivo de células humanas probablemente de fibroblastos diploides, puede convertirse en una buena fuente para la producción de diferentes interferones humanos mediante la tecnología del ADN recombinante. Pero la naturalidad de estos interferones sigue siendo aún un problema complejo. Por ejemplo ¿en qué grado es natural, o en qué grado es fisiológica la mezcla de interferones obtenida a partir de suspensiones de leucocitos humanos, después que se ha efectuado la inducción con virus Sendai? Conocemos muy poco de la acción fisiológica de los diferentes interferones. Sería interesante conocer qué tipos y subtipos de interferones se producen en diferentes enfermedades, por ejemplo durante la varicela o la infección por *zoster* en el cuerpo humano. Estos interferones serían los naturales para el tratamiento de estas enfermedades.

NUEVOS INTERFERONES

El interferón original fue el interferón beta (Isaacs, 1957). El primer interferón alfa fue descubierto 4 años después (Gresser, 1961). Y el interferón gamma sólo 4 años más tarde (Wheelock, 1965). Sin embargo, desde entonces no se han encontrado nuevos tipos de interferones durante casi un período de 20 años. El interferón alfa sensible al ácido (Preble, 1983), pertenece a la familia de los interferones alfa. Un posible interferón delta ha sido descrito en un trabajo reciente (Wilkinson, 1983), pero considero que debemos esperar su caracterización completa. Nadie sabe cuántos tipos diferentes de interferones existen en la naturaleza, pero el hombre ha comenzado a fragmentar, unir y sintetizar los genes de interferones y este trabajo conducirá a una variedad prácticamente infinita de nuevos interferones modificados. ¿Existiría la posibilidad de que alguno de ellos fuera mejor para los ensayos clínicos que cualquiera de los interferones naturales? Considero que sí, pues la forma en que utilizamos los interferones para el tratamiento de las enfermedades es en general no fisiológica con respecto a las vías, dosis y duraciones. En tales condiciones, los interferones modificados pudieran tener efectos deseables que no son alcanzados mediante el uso de interferones naturales.

ACCION DE LOS INTERFERONES: CELULA PROTOTIPO CONTRA CELULA ESPECIALIZADA

Actualmente conocemos algo sobre los receptores a los cuales se unen los interferones. También sabemos algo acerca de las alteraciones de la superficie celular originadas por los interferones, y sobre las enzimas inducidas por los interferones. Este conjunto de información se ha obtenido a partir de estudios en cultivos celulares, pero las células *in vitro* son diferentes de las células *in vivo*.

Cada célula del organismo humano tiene una función especial y conocemos ciertamente muy poco sobre cómo los interferones afectan estas funciones. Los inmunólogos han comenzado a penetrar dentro de esta jungla; ellos han demostrado que los interferones pueden modificar las funciones de los linfocitos B y T, las células NK, y los monocitos (Vyakarnam, 1983). Los endocrinólogos han observado algunos efectos de los interferones sobre las hormonas en estudios *in vivo* (Kauppila, 1982; Koivisto, 1984; Orava, 1983 y Scott, 1983). Estos efectos deben ser muy complejos.

Tomemos como ejemplo especulativo las células beta de los islotes de Langerhans en el páncreas. En los sujetos sanos, la inyección de interferones no afecta significativamente la secreción de la insulina por estas células (Kauppila, 1982). Nuestros datos recientes sugieren que el mismo interferón utilizado en la misma dosis afecta las funciones de las células beta en los pacientes con diabetes juvenil. El nivel de glucosa sanguínea, el nivel de excreción de glucosa y los requisitos de insulina parecen ser superiores a los de un grupo de control tratados con un placebo (Koivisto, 1984). Por tanto, de modo directo o indirecto hemos perturbado las funciones de las células beta enfermas.

Las inyecciones de interferón causan alteraciones en el metabolismo lipídico (Borden, 1983; Cantell, 1980 y Ehnholm, 1982) y causan cambios en el nivel de zinc circulante (Scott, 1983). Estos descubrimientos constituyen un inicio modesto, pero la realidad es que aún no conocemos casi nada con respecto a los efectos de los interferones sobre las funciones de las células especializadas *in vivo*.

LOS INTERFERONES Y EL SISTEMA NERVIOSO

Se ha encontrado que dosis muy elevadas de diferentes tipos de interferones alfa (de al menos 100 millones UI por día), afecta claramente el sistema nervioso (Mattson, 1983; Priestman, 1980; Rohatiner, 1983 y Smedley, 1983). Al principio los pacientes tratados se excitan y devienen casi completamente eufóricos (Mattson, 1983), pero a este estado le sigue rápidamente una gran fatiga, somnolencia, debilidad y confusión. Entre los síntomas típicos se encuentran la falta de iniciativa, de perseverancia y la pérdida del gusto y del olfato (Mattson, 1983).

Los estudios mediante electroencefalografía demuestran una reducción progresiva general y una posible disminución de la velocidad de la conducción nerviosa (Mattson, 1983 y Winkler*). Mis colaboradores clínicos Karin Mattson y Aila Niiranen están efectuando actualmente medidas psicométricas en un grupo de pacientes que se encuentran bajo aplicación de interferón.

Estas pruebas muestran cambios característicos muy interesantes. Durante el tratamiento con interferón, por ejemplo, la memoria lógica decae. Resulta interesante que cuando se suministran inyecciones de sólo seis millones de unidades diariamente, durante varias semanas, se producen los mismos tipos de cambios lentamente y de forma insidiosa (Honigsberger, 1983). También se ha reportado la formación lenta de alteraciones EEG durante el tratamiento con dosis moderada de interferón. Hasta este momento todos los cambios neurológicos parecen tener carácter reversible. Esperamos actualmente con gran interés un análisis sistemático del efecto de los interferones sobre la percepción, cognición, memoria, estado de ánimo y comportamiento. No resultaría imposible que los interferones, o sustancias similares a ellos, tengan funciones fisiológicas en el cerebro. Hace algunos años tratamos cuatro pacientes

* Manuscrito en preparación

esquizofrénicos con tres millones de unidades de interferón diariamente durante cuatro semanas en un estudio cruzado controlado mediante placebos (Cantell, 1980). Los resultados de los ensayos psiquiátricos sugirieron que los pacientes mejoraban durante el tratamiento con interferón. Es necesario trabajar más en este campo.

La etiología de la esquizofrenia es desconocida, pero entre las diversas explicaciones posibles pudiera aventurarse como causas una infección viral persistente que afecta el cerebro (Garfield, 1983).

APLICACIONES LOCALES

Las inyecciones de interferón causan síntomas desagradables, por tanto se prefiere efectuar su aplicación local siempre que esto sea posible. El interferón en uso tópico ha sido utilizado en tres sitios:

Ojos

Mi ejemplo favorito, que demuestra la utilidad clínica de los interferones, es precisamente su empleo en el tratamiento de la queratitis herpética. Hace 24 años me interesé, por primera vez, en el uso del interferón para el tratamiento de esta enfermedad. En aquella ocasión obtuve interferón de conejo, y en compañía de mi colaborador Veikko Tommila, probamos sus efectos sobre infecciones provocadas experimentalmente por *herpes simplex* y *vaccinia* en los ojos de los conejos. Nuestra preparación de interferón, al parecer de un contenido muy pobre, no logró una protección contra la infección por *herpes simplex*, pero brindó cierta protección contra la infección por *vaccinia* (Cantell, 1960). Nos llevó casi 15 años poder llegar a obtener preparaciones de interferón humano lo suficientemente buenas para efectuar estudios similares.

Barrie Jones y sus colaboradores en Londres comenzaron a efectuar experimentos con nuestro interferón leucocitario humano en el modelo experimental de *herpes simplex*. Uno de sus principales resultados fue determinar que el efecto del tratamiento dependía de la concentración del interferón aplicado y no del número de aplicaciones efectuadas (McGill, 1976). En 1975, tuve ocasión de conocer a Rainer Sundmacher en la reunión sobre interferón que se efectuó en Stanford. Entonces comenzó nuestra colaboración la cual se sigue desarrollando en la actualidad.

En una serie de ensayos efectuados con nuestro interferón en el curso de ocho años, Rainer aclaró cómo debe ser utilizado el interferón para el tratamiento de la queratitis herpética (Sundmacher, 1982; Sundmacher*). En breve, una gota diaria de interferón que contiene cien millones de unidades internacionales por mililitro, en combinación con un agente sintético antiviral, como por ejemplo la trifluorotimidina, ofrece mejores resultados que cualquier otro tratamiento. Se encontró también que el *acyclovir* es tan eficiente como la trifluorotimidina, pero menos tóxico que esta. Los estudios más recientes han demostrado que la combinación del *acyclovir* y del interferón causa mejorías significativamente más rápidas en las úlceras de la córnea que el tratamiento con el *acyclovir* solo (Colin, 1983; deKoning*).

El interferón leucocitario humano se utilizó en todos los ensayos anteriores. Actualmente se desarrollan estudios que comparan el interferón leucocitario humano con el interferón recombinante de tipo alfa. Resultaría inesperado, y muy sorprendente, si este último interferón no diera resultados igualmente buenos. En mi opinión, la combinación del *acyclovir* y del interferón

* En proceso de impresión

constituirá en el futuro inmediato el tratamiento de rutina para la queratitis dendrítica. En este caso la utilización clínica del interferón se fundamentaría en una base científica sólida. Mi única preocupación es que las compañías farmacéuticas no se interesen lo suficiente en esta aplicación de interferón, porque el mercado resulta limitado.

Tracto respiratorio:

En lo que respecta a las infecciones virales respiratorias, el mercado potencial para cualquier droga efectiva es muy amplio; por esta razón resultó estimulante el efecto encontrado con la aplicación de aerosoles nasales de interferón sobre voluntarios que participaron en experimentos de infección con *rhinovirus* (Scott, 1982a; 1982b).

Sin embargo, los resultados más recientes sugieren que el interferón alfa por vía intranasal es demasiado tóxico para la profilaxis a largo plazo (Hayden, 1983; Scott*). Esto es lamentable. Ahora, los subtipos individuales de interferones deben ser probados en ensayos de toxicidad a través de la vía intranasal. Si todos ellos resultan muy tóxicos, debe entonces concebirse el inicio de proyectos a largo plazo utilizando los interferones modificados de la segunda generación. Esto constituye un reto para la industria farmacéutica.

Tracto genital:

Las cremas a base de interferones han sido utilizadas para el tratamiento de varias enfermedades en Yugoslavia y URSS (Ikic, 1983; Scott, 1983). Francamente, me sentía bastante escéptico con respecto a estos resultados. El contenido de interferón en los ungüentos utilizados en esos trabajos fue bajo, y por lo que conozco no existen evidencias de que el interferón continúe siendo activo, o que sea liberado, a partir del ungüento. Sin embargo, ya en 1982 comenzamos un estudio similar. Incorporamos $2 \cdot 10^6$ UI de interferón leucocitario humano, por gramo, en una emulsión de uso vaginal. (El contenido de interferón de nuestra crema fue 500 veces superior al utilizado en estudios anteriores.) El interferón podía ser extraído de la crema mediante etanol ácido o con el medio de ensayo de interferón.

También se lograba liberar el interferón de la crema traspasándolo al medio mediante incubación durante algunas horas, a 37°C. Las pruebas de estabilidad efectuadas indicaron que la actividad de interferón se mantenía al menos durante tres meses a 4°C. La crema para placebo contenía albúmina humana. Se utilizaron estas preparaciones para tratar 13 mujeres que presentaban condilomas vaginales severos. Estos condilomas se encontraban presentes como promedio con dos años de anterioridad al inicio del tratamiento. Cada noche, las pacientes aplicaban seis gramos de la crema en el conducto vaginal. De esta forma, la dosis diaria era de doce millones de UI. El tratamiento se prolongó por cuatro períodos de dos semanas cada uno, separados por un intervalo de una semana de descanso. Los detalles de este estudio se encuentran en proceso de publicación (Vesterinen, 1984), pero brevemente podemos decir que en todas las pacientes que recibieron el placebo la enfermedad se mantuvo estable o progresó.

En el grupo tratado por interferón, tres pacientes mostraron total remisión y dos pacientes mostraron remisión parcial.

Sin embargo, el examen citológico reveló la existencia de células típicas de condilomas en todas las pacientes, aun después del tratamiento. En otras palabras, la cura total no fue lograda mediante el tratamiento con interferón. Dos de las tres pacientes que presentaron remisión

* Manuscrito en preparación

completa en la colposcopia tuvieron recaídas en los dos meses siguientes a la interrupción del tratamiento con interferón. No se encontraron efectos colaterales. Los resultados de este pequeño estudio indican que una crema con alta concentración de interferón tiene un efecto en los condilomas vaginales. Queda aún por comprobar si los condilomas pueden mantenerse bajo control o incluso curarse mediante tratamientos mucho más largos. También sería interesante probar la combinación del *acyclovir* y de la crema de interferón en las infecciones genitales por virus herpes.

APLICACIONES SISTEMICAS

Este tema será objeto de otro trabajo. Mencionaremos solamente algunos aspectos de la utilización de los interferones como drogas antitumorales.

En 1980, un artículo editorial publicado en la revista *Nature* concluía con las siguientes palabras: "... puede que se encuentre que el interferón no tenga ningún papel en el tratamiento de ningún tipo de cáncer. O puede que simplemente sea otro agente antitumoral más" (*Nature*, 1980). En lo que a mí concierne, durante años consideraba que el interferón sería simplemente otro agente antitumoral más y un coadyuvante útil para otras formas de terapia. Considero que las potencialidades del interferón excedieron ampliamente las de cualquiera de los 40 o más citostáticos actualmente disponibles. En 1983, Sikora escribió: "Está claro que el interferón no es la penicilina para el tratamiento del cáncer" (Sikora, 1983). Esta afirmación promovió muchas ideas, por ejemplo, en el sentido de la imposibilidad de que existiera una droga única verdaderamente efectiva en el tratamiento del cáncer, así como sobre las limitaciones y efectos colaterales de las penicilinas, etcétera. Aún no conocemos cómo explotar los interferones. No considero que los interferones hayan defraudado las esperanzas de aquellos que han trabajado en este campo durante un largo período de tiempo. Los interferones han sido más efectivos en el tratamiento en humanos que en otros animales. Los interferones han causado regresiones parciales de muchos tumores humanos cuando han sido utilizados como única terapia. Es razonable, por tanto, esperar que sean mucho más efectivos en combinaciones adecuadas con otras modalidades de tratamiento. El interferón tiene poco efecto en la queratitis herpética, pero ha resultado altamente efectivo en combinación con otro agente terapéutico adecuado. Además, la terapia del cáncer parece progresar a pasos pequeños más que a grandes saltos.

VITA BREVIS ARS LONGA

Los interferones han encontrado definitivamente su lugar en el trabajo de laboratorio en muchos campos de la investigación biomédica. Su valor científico no depende de su utilidad clínica, pero llegará el momento en que establezcan plenamente su lugar dentro de la clínica también. Los interferones se utilizarán primero en tratamientos de rutina de ciertas infecciones virales y de ciertos tumores, y después poco a poco las indicaciones para su utilización clínica en otras terapias se irán incrementando. Los interferones también causarán daño y temor inevitablemente hasta que sepamos cómo deben ser utilizados y cómo no deben ser utilizados. Seguramente existen enfermedades en las cuales sería beneficioso contrarrestar o eliminar las funciones del sistema de interferón.

Hace 300 años, Isaac Newton dijo que en su investigación se sentía como un niño jugando a la orilla del mar, mientras el océano inmenso se extendía inexplorado ante él. Después de un cuarto de siglo de investigación sobre los interferones nuestro conocimiento es sólo *una gota*

de agua en el mar. ¿Cómo estas moléculas encajan dentro de la compleja red de fenómenos biológicos que hace posible la vida? ¿Cómo es posible explotar sus potencialidades clínicas plenamente? Para explorar este campo adecuadamente serán necesarios siglos más que décadas. El océano yace frente a nosotros: *vita brevis ars longa.*

REFERENCIAS

- BORDEN, E. (1983). *Interferons and cancer: how the promise is being kept.* En: Interferon 5 (Ed. I. Gresser). Academic Press. London. En proceso de publicación.
- CANTELL, K. y V. TOMMILA (1960). *Effect of interferon on experimental vaccinia and herpes-simplex virus infections in rabbits eyes.* Lancet ii, 682-684.
- CANTELL, L. (1979). *Why is interferon not in clinical use today?* En: Interferon I (Ed. I. Gresser), pp. 1-28, Academic Press, London.
- CANTELL, K.; C. EHNHOLM; K. MATTILA y E. KOSTIAINEN (1980). *Interferon and high-density lipoproteins.* New Engl. J. Med., 302, 1032-1033.
- CANTELL, K.; E. PULKKINEN; R. ELOSUO y J. SUOMINEN (1980). *Effect of interferon on severe psychiatric diseases.* Ann. Clin. Res. 12, 131-132.
- COLIN, J.; L. CHASTEL; G. RENARD y K. CANTELL (1983): *Combination therapy for dendritic keratitis with human leukocyte interferon and acyclovir.* Am. J. Ophthalmol 95, 346-348.
- DEKONING, E. W. J.; O. P. VANBIJSTERVERELD y K. CANTELL. *Combination therapy for dendritic keratitis with acyclovir and alpha-interferon.* Arch. Ophthalmol. En proceso de publicación.
- EHNHOLM, C.; K. AHO; J. K. HUTTUNEN; E. KOSTIAINEN; K. MATTILA; J. PIKKARAINEN y K. CANTELL (1982). *Effect of interferon on plasma lipoproteins and on the activity of posheparin plasma lipases.* Arteriosclerosis 2. 68-73.
- GARFIELD, E. (1983): *What we know about the group of mental disorders called schizophrenia?* Part. I. Etiology. Current Contents 25, 5-13.
- GRESSER, I. (1961). *Production of interferon by suspensions of human leukocytes.* Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 108, 799-803.
- HAYDEN, F. G.; S. E. MILLS y M. E. JOHNS (1983). *Human tolerance and histopathologic effects of chronic intranasal interferon-alpha₂.* En: The Biology of the Interferon System (Ed. E. DeMaeyer, H. Schellekens), pp. 463-468, Elsevier, Amsterdam.
- HILLEMANN, M. R. (1969). *Toward control of viral infections of man.* Science 164, 506-514.
- HONIGSBERGER, L.; J. W. FIELDING y T. J. PRIESTMAN (1983). *Neurological effects of recombinant human interferon.* Brit. Med. J. 286, 719.
- IKIC, D. (1983). *Intralesional therapy.* En: Interferon and cancer (Ed. K. Sikora), pp. 169-181, Plenum Press, New York.
- ISAACS, A. y J. LINDENMANN (1957). *Virus interference. I. The interferon.* Proc. Royal. Soc. 147B, 258-267.
- KAUPPILA, A.; K. CANTELL; O. JANNE; E. KOKKO y R. VIHKO (1982). *Serum sex steroid and peptide hormone concentrations, and endometrial estrogen and progesterin receptor levels during administration of human leukocyte interferon.* Int. J. Cancer 29, 291-294.
- KOIVISTO, V. A.; A. ARO; K. CANTELL; M. HAATAJA; J. HUTTUNEN; P. MUSTAJOKI; R. PELKONEN y P. SEPPALA (1984). *Initial therapy of type 1 diabetes: Comparison*

- between continuous insulin infusion and interferon as an adjunct to conventional therapy.* Diabetología en proceso de publicación.
- MATTSON, K.; A. NIIRANEN; M. IIVANAINEN; L. BERGSTRÖM; M. FÄRKKILÄ; L. R. HOLSTI y K. CANTELL (1983). *Neurotoxicity of interferon.* Cancer treat. Rep. 67 958-961.
- McGILL, J. L.; P. COLLINS; K. CANTELL; B. R. JONES y N. B. FINTER (1976) *Optimal schedules for use of interferon in the corneas of rabbits with herpes keratitis.* J. Infect. Dis. 133 (Suppl.), A13-A17.
- NATURE (1980). Editorial: *What to say about Interferon?* Nature 285, 603-604.
- ORAVA, M.; A. KAUPPILA; K. CANTELL y R. VIHCO (1983). *Interferon and serum thyroid hormones.* Int. J. Cancer, 31, 671.
- PREBLE, O. T. y R. M. FRIEDMAN (1983). *Characterization of acid-labile alpha interferon from patients with autoimmune diseases.* En: The Biology of The Interferon System (Ed. E. DeMaeyer, H. Schellekens), pp. 379-386. Elsevier, Amsterdam.
- PRIESTMAN, T. J. (1980). *Initial evaluation of human lymphoblastoid interferon in patients with advanced malignant disease.* Lancet ii, 113-118.
- ROHATINER, A. Z. S.; P. F. PRIOR; A. C. BURTON; A. J. SMITH; F. R. BALKWILL y T. A. LISTER (1983). *Central nervous system toxicity of interferon.* Brit. J. Cancer, 47, 419-422.
- SCOTT, G. M.; R. J. PHILLPOTTS; J. WALLACE; C. L. GAUCI; J. GREINER y D. A. J. TYRRELL (1982a). *Prevention of rhinovirus colds by human interferon on alpha-2 from Escherichia coli.* Lancet ii, 186-188.
- SCOTT, G. M.; R. J. PHILLPOTTS; J. WALLACE; D. S. SECHER; K. CANTELL y D. A. J. TYRRELL (1982b). Brit. Med. J. 284, 1822-1825.
- SCOTT, G. M. (1983). *Papillomas.* En: Interferon and Cancer (Ed. K. Sikora), pp. 153-168, Plenum Press, New York.
- SCOTT, G. M.; J. K. ONWUBALILI; J. A. ROBINSON; R. J. PHILLPOTTS; D. S. SECHER; K. CANTELL; C. DORE y D. A. J. TYRRELL. *Tolerance on one month's intranasal interferon.* En proceso de publicación.
- SCOTT, G. M.; R. J. WARD; D. J. WRIGHT; J. A. ROBINSON; J. K. ONWUBALILI y C. L. GAUCI (1983). *Effects of cloned interferon alpha-2 in normal volunteers.* Antimicrobiol. Ag. Chemother. 23, 589-594.
- SIKORA, K. (1983). *Preface.* En: Interferon and Cancer (Ed. K. Sikora). Plenum Press, New York.
- SIKORA, K. y H. SMEDLEY (1983). *Interferon and Cancer.* Brit. Med. J. 286, 739-740.
- SMEDLEY, H.; M. KATRAK.; K. SIKORA y T. WHEELER (1983). *Neurological effects on recombinant interferon.* Brit. Med. J. 286, 262-264.
- SUNDMACHER, R. (1982). *Interferon in ocular viral diseases.* En: Interferon 4 (Ed. I. Gresser), pp. 177-200. Academic Press, London.
- SUNDMACHER R.; K. CANTELL, y A. MATTES. *Combination therapy for dendritic keratitis with high-titer alpha-interferon and trifluorothymidine.* Arch. Ophthalmol. En proceso de publicación.
- VESTERINEN, E.; B. MEYER; E. PUROLA y K. CANTELL (1984). *Treatment of vaginal falc condyloma with interferon cream.* Lancet, i, 157.
- VYAKARNAM, A. (1983). *Immunological actions.* En: Interferon and Cancer (Ed. K. Sikora), pp. 53-63. Plenum Press.

- WHEELOCK, E. F. (1965). *Interferon-like virus-inhibitor induced in human leukocytes by phytohemagglutinin*. Science **149**, 310-311.
- WILKINSON, M. y A. MORRIS (1983). *Partial purification and some biological properties on interferon with novel characteristics produced by human mononuclear leukocytes*. En: The Biology of The Interferon System (Ed. E. DeMaeyer, H. Schellekens), pp. 149-152. Elsevier, Amsterdam.
- WINKLER, K.; G. HAUSDORF; K. FISCHER; K. CANTELL y F. J. SCHULTE. *Interferon therapy induced toxic neuropathy with antinuclear antibodies in two infants*. En proceso de publicación.

- (1) Conferencia impartida en el Simposio Internacional sobre Interferones Kyoto, Japón, octubre 3-6, 1983 y recogida en las actas de las sesiones del Simposio, editadas por T. Kishida. Publicado con autorización del editor.