

Κεφάλαιο 62

Ιντερφερόνες

Π. Β. Γκινόπουλος

Κ. Α. Λέτσας

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στην δεκαετία του 1970-1980^{1,2,3,88}, η χρωματογραφική ανάλυση (HPLC) δειγμάτων ορού ασθενών με ιογενή λοίμωξη κατέδειξε τρεις αιχμές (α,β,γ) κλασμάτων ιντερφερόνης, της ουσίας που από την δεκαετία του 1950 ήταν γνωστό πως διαμεσολαμβάνει στην αναστολή του ιικού αναδιπλασιασμού σε κύτταρα που προσβάλλονται από έναν ή περισσότερους ιούς.

Κάθε κλάσμα (α, β, γ) πήρε αντίστοιχα το όνομα της αιχμής της HPLC και ακολούθησε η απομόνωση και μελέτη των φυσικοχημικών και βιολογικών τους ιδιοτήτων. Η επακόλουθη ταξινόμηση σε ομάδες με βάση τις αντιγονικές διαφορές τους, διατήρησε την αναλογία στην ονοματολογία των ιντερφερονών.

Σήμερα, η οικογένεια των ιντερφερονών έχει διευρυνθεί με την ανακάλυψη και αρκετών νέων μελών. Έτσι προτάθηκε μια νέα, λειτουργική ταξινόμησή τους, με βάση την δέσμευσή τους στους υποδοχείς υψηλής συγγένειας.

Σύμφωνα με αυτή²⁴, τόσο οι ιντερφερόνες Α και Β, όσο και οι νεώτερες Ω, Κ και Τ (που απομονώθηκαν σε ανθρώπινες ιστοκαλλιέργειες) διεγείρουν τον ίδιο τύπο (I) υποδοχέα (IFNAR) ιντερφερονών και εμφανίζουν σημαντική αντικική δράση, λειτουργία και εφαρμογές^{8,9,16}, ενώ η ιντερφερόνη γ ενεργοποιεί τον δεύτερο τύπο (II) υποδοχέα (IFGR).

ΜΟΡΙΑΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΙΝΤΕΡΦΕΡΟΝΩΝ

Οι 12 ιντερφερόνες Α είναι μονομερή πεπτιδικά προϊόντα, με 5 έλικες α διαμόρφωσης, πολύ σταθερά σε ένα ευρύ φάσμα τιμών ΡΗ και θερμοκρασίας. Σε αυτή την ιδιότητά τους - που οφείλεται στις α έλικες, στηρίζονται και τεχνικές απομόνωσής τους. Στο αμινοτελικό τους άκρο περιέχουν περιοχή 23 αμινοξέων, (στην ιντερφερόνη β 21 αμινοξέα) που καθοδηγεί τις ιντερφερόνες α για απέκκριση προς την κυτταρική μεμβράνη. Μερικά από τα πεπτίδια των ιντερφερονών α, η ιντερφερόνη β και η ιντερφερόνη γ υφίστανται γλυκοζυλίωση με συνέπεια την ενίσχυση της σύνδεσής τους με τον υποδοχέα τους.

Η Ιντερφερόνη γ έχει ελάχιστη νουκλεοτιδική ομολογία με την ιντερφερόνη α και την ιντερφερόνη β και αποτελεί στην τελική της μορφή γλυκοζυλιωμένο ομοδιμερές 50Kda. Η κρυσταλλική δομή της ιντερφερόνης γ καταδεικνύει πως τα δύο πεπτίδια σχηματίζουν την τελική πρωτεΐνη σε ένα αντιπαράλληλο συμμετρικό διμερές που εμφανίζει δύο ταυτόσημες θέσεις δέσμευσης για τον υποδοχέα της ιντερφερόνης γ⁵. Μια τέταρτη ανθρώπινη ιντερφερόνη, η ιντερφερόνη ω καταγράφηκε πρόσφατα, ενώ περιγράφησαν και οι ιντερφερόνες κ και τ στα θηλαστικά και τον άνθρωπο. Αυτές ανήκουν στην ομάδα τύπου I υποδοχέα ιντερφερονών κι όλες - εκτός της ιντερ-

φερόνης γ - χρησιμοποιούν τον ίδιο τύπο υποδοχέα (INFAR).

Η οικογένεια των γονιδίων των ιντερφερονών αποτελείται από περισσότερα από 20 γονίδια, μερικά εκ των οποίων ψευδογονίδια^{51,24}. Οι περισσότερες ιντερφερόνες κωδικοποιούνται στον άνθρωπο στο χρωμόσωμα 9, ενώ το γονίδιο της ιντερφερόνης γ ευρίσκεται στο χρωμόσωμα 12. Προσφάτως² ο αριθμός των Ιντερφερονών ομάδος α έχει αυξηθεί κατά ένα λειτουργικό μέλος

Οι γονιδιακοί πολυμορφισμοί/μεταλλάξεις εμφανίζουν κλινική συσχέτιση: τα αλληλόμορφα εμφανίζουν λεπτές διαφορές στην σύνδεση ιντερφερόνης και υποδοχέα, ξεχωριστή απάντηση αναμεταξύ ομάδων κυττάρων ή ασθενών σε φυσιολογικές ή παθολογικές καταστάσεις⁵¹ (καρκίνος, αυτοανοσία κά). Ο εξαρτώμενος από τον HPV καρκίνος του τραχήλου της μήτρας⁴⁰, συναντά συγκεκριμένους πολυμορφισμούς (αλληλία) των γονιδίων της ιντερφερόνης α. Τα αλληλόμορφα οδηγούν αντίστοιχα σε παθολογική¹² ανοσορρύθμιση όσον αφορά τον υποδοχέα της ιντερφερόνης γ.

Επαγωγή ιντερφερόνης

Η μόλυνση από ιούς αποτελεί κύριο σήμα παραγωγής ιντερφερόνης τύπου I (α, β) από όλα σχεδόν τα κύτταρα του σώματος, γεγονός που ανήκει στη γενικότερη άμυνα του οργανισμού.

Η ομάδα υποδοχέων που θεωρείται πως είναι υπεύθυνη για την ενδογενή παραγωγή ιντερφερόνης από συγκεκριμένα κύτταρα, είναι η οικογένεια των «Toll Like Receptor» (TRL) που διεγείρεται - μη ειδικά - από αρκετά πρωτεϊνικά μοτίβα που ευρίσκονται σε μικροβιακούς²¹ παράγοντες, και εμφανίζουν λειτουργία παρόμοια με αυτή υποδοχέων άλλων ιντερλευκινών. Ο TLR7 για πα-

ράδειγμα, προκαλεί σε *in vitro* ή *in vivo* μελέτες την παραγωγή ιντερφερόνης α μετά από την διέγερσή του από LPS, διπλής έλικας πολύ-ριβονουκλεοσίδια⁸⁸ (dsDNA, dsRNA), IL2, ιντερφερόνη γ, υποξία, VIP. Η διέγερση του TLR οδηγεί σε ενδοκυττάρια αύξηση της ρυθμιστικής πρωτεΐνης για ιντερφερόνες, IRF3 (interferon regulatory factor 3), που καθοδηγεί την μεταγραφική παραγωγή ιντερφερόνης α και ιντερφερόνης β.

Οργανικά μόρια (κινολόνες με υποκατάσταση ομάδων (ιμιδαζοκινολόνες), τιλορόνη, αλοπυριμιδίνες, ακριδίνες, και φλαβονοακετικό οξύ) αναφέρονται ως ανοσορρυθμιστικά μόρια και επάγουν την παραγωγή ιντερφερονών.

Η ιντερφερόνη γ εμφανίζεται αντίστοιχα μετά από έκθεση λεμφοκυττάρων σε μιτογόνα ή ειδικά αντιγόνα¹⁵. Τα T λεμφοκύτταρα και οι φυσικοί κυτταροκτόνοι (NK κύτταρα) είναι η κύρια ενδογενής πηγή της ιντερφερόνης γ. Η επίδραση μιας σειράς μορίων (φυτοαιμαγλουτινίνη, φορβολικοί εστέρες, T ειδικά αντιγόνα, σταφυλοκοκκική εντεροτοξίνη A¹⁵ ιντερλευκίνη 2 και TNF, IL12, IL15, καθώς και μια πρωτεΐνη που επάγεται από την ιντερφερόνη α ή β αποτελούν ισχυρούς επαγωγείς της.

Η μεταγωγή αυτών των σημάτων οδηγεί στην δημιουργία του πολυπαραγοντικού συμπλέγματος της περιοχής «ελεύθερης ενίσχυσης του νουκλεοσώματος» (nucleosome free enhancer region) του υποκινητή της ιντερφερόνης, που απαρτίζεται από τις πρωτεΐνες NF-κB, IRF, ATF2/cJun και τις μικρές HMGA⁴⁵ πρωτεΐνες με τα χαρακτηριστικά «άγκιστρα AT» (αδενίνης-θυμίνης) και επάγει την έναρξη της μεταγραφικής διαδικασίας στον υποκινητή της ιντερφερόνης. Οι ιντερφερόνες μπορούν να συντεθούν

σχεδόν από όλα τα κύτταρα ως απάντηση σε ιική προσβολή.

Μεταγωγή σήματος της ιντερφερόνης

Μετά την παραγωγή της, η ιντερφερόνη συνδέεται με υποδοχείς υψηλής συγγένειας. Ο υποδοχέας τύπου I ιντερφερονών (IFNAR) είναι μια διμερής μεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη που αποτελείται από τις πεπτιδιακές υπομονάδες IFNAR1 και IFNAR2 (με 557 και 515 αμινοξέα αντίστοιχα), κι ανήκει στην τάξη των ελικοειδών υποδοχέων κυτταροκινών. Ειδικές κυτταροπλασματικές πρωτεΐνες, συνεργάζονται με τον IFNAR, και εξειδικεύουν την επίδραση της ιντερφερόνης σε διαφορετικές ομάδες κυττάρων, τα οποία εξ άλλου ενεργοποιούνται με διαφορετική ισχύ από τις διάφορες ιντερφερόνες τύπου I.

Έτσι η αντι-ιική απάντηση που προκαλείται *in vitro* με τη χρησιμοποίηση διαφορετικών ιντερφερονών σε λοίμωξη με ιούς διαφέρει^{69,77}, για παράδειγμα η ιντερφερόνη α1 προκαλεί υπερέκφραση HLA-II στην επιφάνεια των μονοκυττάρων, ενώ η ιντερφερόνη α8 είναι ισχυρότερη²⁰ στην επαγωγή του πολλαπλασιασμού των B λεμφοκυττάρων.

Άλλες αποτελούν φτωχούς ενεργοποιητές των φυσικών κυτταροκτόνων (NK) ενώ σε συγκεκριμένες κυτταρικές σειρές ηπατοκυττάρων^{69,77} παρατηρείται και συνέργεια στην επίδραση ιντερφερονών (INΦα2 και ιντερφερόνη α8). Επίσης, σε όλες τις κυτταρικές σειρές ηπατοκυτταρικού καρκινώματος, μια συνθετική ιντερφερόνη α προκαλεί και αντιική και αντιπολλαπλασιαστική/αποπτωτική⁶² δράση.

JANUS κινάσες

Η ενδοκυτταρική περιοχή του IFNAR δεσμεύει Janus κινάσες. Η οικογένει-

α^{15,2,94} των κινασών Janus, αποτελείται από τουλάχιστον τέσσερεις, 120-135kD MB, όμοιες δομικά τυροσινκινάσες^{87,94} (Tyk2, Jak1, Jak2, Jak3), με δύο (JH1,JH2) δομές κινάσης σερίνης και πέντε (JH3-JH7) δομές στο αμινοτελικό άκρο που διευκολύνουν τη λειτουργική σύνδεσή τους με μια ποικιλία υποδοχέων κυττοκινών και ορμονών. Η ενεργοποίησή τους έχει σαν αποτέλεσμα την ρύθμιση της φωσφορυλίωσης τυροσινών σε πολλές ενδοκυτταρικές πρωτεΐνες και έτσι προωθείται η μεταβίβαση σήματος.

STAT πρωτεΐνες: μεταγωγή και ενεργοποίηση σήματος

Η οικογένεια των STAT πρωτεϊνών (*signal transducer activator of transcription*) διαμεσολαβεί στη μεταφορά σήματος από τους μεμβρανικούς υποδοχείς προς τον πυρήνα, με σκοπό την λειτουργική τροποποίηση του κυττάρου. Οι JAK κινάσες φωσφορυλιώνουν τις STAT πρωτεΐνες. Συγκεκριμένα, η TYK2 φωσφορυλιώνει την STAT1, η JAK1 την STAT2 και δημιουργείται το διμερές STAT1-STAT2 που μεταφέρεται στον πυρήνα. Εκεί, μαζί με άλλες πρωτεΐνες ελέγχου δημιουργείται το σύμπλοκο ISGF3, (τριμερές, απαρτιζόμενο από τις STAT2, STAT1a/b) και ISGF3γ (p48 ή IRF9) το οποίο σταθεροποιεί το μεταγραφικό στοιχείο ISRE στην περιοχή του υποκινητή (promoter) εκείνων των γονιδίων (ISG, *interferon stimulated genes*) που διεγείρονται (ελέγχονται) από ιντερφερόνη. Άλλοι μεταγωγείς της οικογένειας STAT, (διμερή πρωτεΐνης STAT3-STAT5), που σχηματίζονται στην επίδραση της ιντερφερόνης, οδηγούν σε μια δυναμική λειτουργική ισορροπία με αυτή της STAT 1/2, και επιδρούν σε κυτταρικές λειτουργίες (πολλαπλασιασμό και επιβίωση). Η συστηματική έκφραση ομοδι-

μερους STAT3 είναι ικανή για να μετασηματίζει ινοβλάστες σε αθάνατα κύτταρα, τόσο σε *in vitro* καλλιέργειες, όσο και σε σχηματισμό όγκου σε άθυμο (nude) ποντικό.

Αντίστοιχα, οι δύο κινάσες JAK (1 και 2) του IFNGR φωσφορυλιώνουν την STAT1 πρωτεΐνη (καθώς και άλλες^{1,15} π.χ. STAT5-STAT3) και συμβάλλουν στην ενεργοποίηση των ελεγχόμενων από την ιντερφερόνη γ γονιδίων (ISG γονίδια), ρυθμίζοντας αντίστοιχα το μεταγραφικό στοιχείο GAS.

Οι ιντερφερόνες τροποποιούν συνολικά περισσότερα από 1000 ISGs γονίδια^{31,69}: Η PKR^{21,24}, οι 2',5'ολιγοαδενυλοσυνθετάσες², οι MxGTPases, η οικογένεια^{55,68} IFI200 (interferon-inducible p200, IFI-200) που συμμετέχει στον έλεγχο της κυτταρικής ανάπτυξης, ο έλεγχος γονιδίων του κυτταρικού κύκλου φάσης S (πυρηνικές φωσφοπρωτεϊνικές δομές (E2F1, cMyc), άλλων πρωτεϊνών (Rb, YY1) και ο έλεγχος αποπτωτικών μονοπατιών (DAPIN, GAP κινάσες κ.ά.) είναι μερικές πρωτεΐνες που μεταφράζονται από τα ISG γονίδια.

Άλλα μονοπάτια σήματος

Διάφορα μονοπάτια σήματος ενεργοποιούνται επίσης από τις ιντερφερόνες, όπως: η κυτταροπλασματική φωσφολιπάση A2, η PIP3 κινάση, η κινάση MAP (mitogen activated protein), οι κατασταλτικές πρωτεΐνες «Καταστολείς των Σημάτων Κυττοκινών» SOCS (suppressor of cytokine signaling) και ο βιοχημικός δρόμος προϊόντων αραχιδονικού οξέος.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΙΝΤΕΡΦΕΡΟΝΩΝ

Η χρόνια φλεγμονή έχει ενοχοποιηθεί για καρκινογένεση. Η πληθώρα κυττοκινών (όπως TNF και του NFκb) που ε-

κλύονται στην φλεγμονή, οδηγεί σε «ανταγωνιστικούς» δρόμους⁴⁷ και λειτουργική⁶¹ τροποποίηση ή επιλογή υπέρ ή κατά συγκεκριμένων κυτταρικών ομάδων ανοσίας ή νεοπλασίας. Η αλλαγή προς Th2 ανοσοαπάντηση, ωφελεί σε κάποιες περιπτώσεις την παραμονή των καρκινικών κυττάρων στον οργανισμό.

Οι ιντερφερόνες συμμετέχουν ευρύτερα στην ανοσοβιολογική συμπεριφορά του ξενιστή. Σε ασθενείς με καρκίνωμα πνεύμονα εκ μεγάλων κυττάρων, η σταδιοποίηση μπορεί να συσχετιστεί⁸⁹ με τα επίπεδα διαφόρων κυττοκινών, όπως της IL2, IL10 (αυξάνονται), ιντερφερόνη γ (ελαττώνεται), πράγμα που αποδεικνύει την αναγκαία αρνητική παρέμβαση των κυττοκινών στην ανοσοβιολογία αυτού του καρκινώματος.

Με την ιδιότητά τους να είναι πλειοτρόποι κυτταρικοί ρυθμιστές, οι ιντερφερόνες αφενός τροποποιούν άμεσα την κυτταρική λειτουργία, το αυξητικό δυναμικό, την αντιγονική σύνθεση των νεοπλασματικών κυττάρων αφετέρου παράλληλα τροποποιείται²⁴ η ανοσιακή μηχανή (χυμικά και κυτταρικά γεγονότα ανοσίας) που θα αντιπαρατεθεί στα νεοπλασματικά^{42,64} κύτταρα, τα οποία μπορούν να διέλθουν της προσοχής του ανοσολογικού ελέγχου, διαταράσσοντας την Th1/Th2 ισορροπία, καταστρέφοντας με απόπτωση ανοσιακά κύτταρα μέσω του Fas/Fas ligand (κύτταρα μελανώματος), παράγοντας ανοσοκατασταλτικές κυττοκίνες, TGFb και IL10 και τροποποιώντας θετικά ή αρνητικά την παραγωγή καρκινικών αντιγόνων, αντιγόνων⁵⁰ MHC τάξης I (HLA-E), ανοσοκατασταλτικών μεμβρανικών και διαλυτών πρωτεϊνών.

Η ιντερφερόνη γ αυξάνει την απόπτωση του ηπατοκυτταρικού³⁵ καρκίνου

και του καρκίνου⁸⁹ κεφαλής και τραχήλου.

Οι ιντερφερόνες διεγείρουν (in vitro και in vivo) την αποτελεσματικότητα όλων των ανοσοδραστικών κυττάρων που έχουν την δύναμη να σκοτώνουν στοχευμένα νεοπλασματικά κύτταρα, όπως οι φυσικοί κυτταροκτόνοι (NK cells), τα μονοκύτταρα, και τα T-κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα. Η επαγόμενη από αντισώματα κυτταροτοξικότητα ADCC που προκαλείται από υποπληθυσμούς αυτών των κυττάρων μπορεί να ενισχυθεί σημαντικά από τις ιντερφερόνες.

Σε ασθενείς που χορηγείται ιντερφερόνη, εμφανίζεται αυξημένη δράση τόσο των NK όσο και των μονοκυττάρων 24 ως 72 ώρες ύστερα από την χορήγηση ιντερφερόνης, αύξηση της διήθησης⁵⁶ νεοπλασματικών περιοχών από κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα. Η καλλίτερη πρόγνωση³⁸ σε καρκίνο ωοθηκών, στην παρουσία CD3C T λεμφοκυττάρων (που παράγουν ιντερφερόνη) εντός του όγκου, η θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων ιντερφερόνης γ και του ελέγχου κακοήθης³⁸ ασκίτη και η ενδοπεριτοναϊκή²⁵ τροποποίηση της κυτταρικής ανοσίας σε προσθήκη ιντερφερόνης γ αποδεικνύουν τα ανωτέρω. Τα επίπεδα ιντερφερόνης γ αποτελούν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα στην επιβίωση ασθενών με καρκίνο των ωοθηκών.

Τροποποίηση MHC

Όλες οι ιντερφερόνες αυξάνουν την έκφραση αντιγόνων MHC τάξης I. Επίσης επαυξάνουν τους Fc υποδοχείς και τα συσχετιζόμενα με όγκο αντιγόνα TAA (tumor associated antigens). Η αυξημένη έκφραση των TAA (π.χ. TAG72 και των καρκινοεμβρυϊκών αντιγόνων) και των HLA τάξεων I και II, από τις ι-

ντερφερόνες, μπορεί να οδηγήσει σε ενίσχυση της αναγνώρισης των καρκινικών κυττάρων από τον ξενιστή, κυτταρική καταστροφή από τα ανοσιακά κύτταρα ή να βοηθήσει στο σχεδιασμό έξυπνης (κατευθυνόμενης) στόχευσης⁶⁵ από αντικαρκινικό εμβολιασμό ή από φορείς ραδιενεργών ή κυτταροτοξικών παραγόντων.

Τα μονοκύτταρα διεγείρονται από ιντερφερόνη γ παράγοντας μονοκίνες (CSF, TNF, IL1) ενεργοποιητή του πλασμινογόνου, συμπλήρωμα και ποικιλία ενζύμων και άλλων κυτταροτοξικών μεσολαβητών. Η ιντερφερόνη γ αυξάνει επίσης την έκφραση αντιγόνων MHC-II σε νεοπλασματικά κύτταρα και των MHC-I και MHC-II στα μονοκύτταρα, ενισχύει την αντιγονοπαρουσίαση στα μακροφάγα, αυξάνει την αναπνευστική μηχανή των μακροφάγων και τα τοξικά ενδιάμεσα ριζών οξυγόνου. Έτσι η μη ειδική κυτταροκτονία, τουλάχιστον σε in vitro συστήματα αυξάνεται από αυτά τα κύτταρα.

Αγγειοστατικοί μηχανισμοί.

Η νεοαγγείωση συμβάλλει στην καρκινογένεση. Η αλληλεπίδραση καρκινικών κυττάρων και μικροπεριβάλλοντος αποτελεί μια πολλά υποσχόμενη περιοχή ανάπτυξης νέων θεραπευτικών στρατηγικών. Στην πολύπλοκη διαδικασία της (νεοπλασματικής) νεοαγγείωσης^{15,1}, απαιτείται συγχρονισμός των ενδοθηλιακών κυττάρων, του εξωκυτταρίου χώρου και πολλών διαλυτών παραγόντων που σε κάθε βήμα ελέγχεται από επαγωγείς και αναστολείς. Τα καρκινικά κύτταρα παρεμβαίνουν με την παραγωγή αγγειογενετικών παραγόντων όπως μεταλλοπρωτεϊνάσων, VEGF, FGF2, TGFβ και κυκλοξυγενάσης-2.

Το επίπεδο της νεοαγγείωσης συσχετί-

ζεται με φτωχότερη πρόγνωση²⁶ στον καρκίνο του προστάτη. Οι αναστολές της αγγειογένεσης, όπως η αγγειοστατίνη, η ενδοστατίνη, το PSA, η θρομβοσπονδίνη-1, IL10, ιντερφερόνες και ρετινοειδή, είναι υπό έρευνα.

Σε κυτταρικές σειρές καρκίνου ωθηκίων η υπερπαραγωγή αγγειογενετικών⁵³ (CXCL5, CXCL8) κυττοκινών είναι ανάλογη της (καρκινικής) παραγωγής ασκίτη και του μεταστατικού δυναμικού του ασθενούς.

Μεγαλύτερο μεταστατικό δυναμικό παρατηρείται και σε μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονος (NSCLC), σε καρκίνωμα προστάτη και άλλες νεοπλασίες που υπερεκφράζουν αγγειογενετικές χημοκίνες.

Η καταστολή της αγγειογενετικής πρωτεΐνης bFGF, που επάγεται από ιντερφερόνη α ή β, συσχετίζεται και με την ελάττωση στην αγγείωση καθώς και με ελαττωμένη ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων σε πειράματα στον άθυμο (nude) ποντικό με μεταμόσχευση καρκινικών κυττάρων.

Στο άθυμο (nude) ποντικό με Friend λευχαιμία, και συνεργικό όγκο ξενομοσχεύματος HeLa ή ανθρώπινων καρκινικών κυττάρων προστάτη, αναπτύσσονται τους όγκους όταν η ενδογενής άμυνα έχει αρθεί μέσω αντισωμάτων εναντίον της μυϊκής ιντερφερόνης. Η χορήγηση ανθρώπινης ιντερφερόνης αναστέλλει την ανάπτυξη των ανθρώπινων ξενομοσχευμάτων. Οι ιντερφερόνες προκαλούν κυτταρική απόπτωση.

Η ιντερφερόνη αναστέλλει την νεοαγγείωση των ενδοθηλιακών κυττάρων του όγκου μέσω²⁴ ενεργοποίησης του αποπτωτικού μηχανισμού FADD/κασπάση-8.

Η υπερέκφραση των αγγειοστατικών⁵³

χημοκινών της ομάδος ELR- CXC ελέγχεται και από τις τρεις ομάδες ιντερφερόνης α, β και γ. Η δράση αυτή, επάγεται διαμέσου του αγγειοστατικού υποδοχέα χημοκινών ELR- CXCR3. Η ιντερφερόνη γ αναστέλλει και τον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων, τη σύνθεση κολλαγόνου, επάγει γρήγορα την αγγειοστατική χημοκίνη (CXC χημοκίνη) IP10 και αίρει τις αγγειογενετικές δράσεις τόσο του bFGF όσο και της IL8 με συνέπεια την ενίσχυση της αποβολής μεταμοσχευμένων όγκων σε διαγονιδιακά ποντίκια με αυξημένη παραγωγή IP10. Η ιντερφερόνη α χρησιμοποιήθηκε στην υποστρόφη των μεγάλων αιμαγγειωμάτων, όγκων με ανώμαλα ενδοθηλιακά κύτταρα.

Αντιπολλαπλασιαστική δράση - Επίδραση στον κυτταρικό κύκλο

Τα καρκινικά κύτταρα εμφανίζουν ελλείμματα σε ένα ή περισσότερα σημεία ελέγχου του κυτταρικού κύκλου. Οι ιντερφερόνες προκαλούν παράταση της G₁ φάσης, ελαττωμένο ρυθμό στην S φάση και επιμήκυνση της S και G₂ φάσης. Οι επιδράσεις της ιντερφερόνης στην παράταση του κυτταρικού κύκλου, τόσο σε φυσιολογικά όσο και σε νεοπλασματικά κύτταρα, έχει σαν αποτέλεσμα την κυτταρόσταση, την αύξηση στο κυτταρικό μέγεθος και την απόπτωση.

Η ιντερφερόνη α ενισχύει την αποφωσφορλίωση της ογκοκατασταλτικής Rb πρωτεΐνης, που με τη σειρά της αδρανοποιεί τον αναπτυξιακό παράγοντα E2F, ο οποίος ελέγχει μεταγραφικά γονίδια που συσχετίζονται με τον κυτταρικό κύκλο, όπως το C myc και το cdc2 και επιβραδύνει τον κυτταρικό κύκλο, ελαττώνοντας το ποσό της cdc25 φωσφατάσης τυροσίνης. Τροποποιεί επίσης και άλλα

πρωτο-ογκογονίδια (bcl2, cHa-ras, c-src).

Απόπτωση^{49,74}

Η κυτταροτοξικότητα²⁴ των ιντερφερονών εκδηλώνεται ανεξάρτητα από την ύπαρξη της p53, η οποία εξάλλου αυξάνεται⁶¹ από την ιντερφερόνη (α ή β) ή μελών της οικογενείας bcl2. Ο σχηματισμός περφορίνης, αποπτωτικής TRAIL και TAP1 πρωτεΐνης σε νεοπλασματικά^{70,52} κύτταρα και σε πειραματόζωα, επιδρά στην καταστροφή νεοπλασματικών κλώνων. Στη νεοπλασία του παχέος³² εντέρου και σε πολλούς άλλους ιστούς⁵², που ευρίσκεται η αποπτωτική οδός apo2L/TRAIL όπως σε σπλήνα, προστάτη, θύμο, ωσθήκη, λευκοκύτταρα, λεπτό και παχύ έντερο, πνεύμονες, μυς και νεφρό η ιντερφερόνη μπορεί να ενισχύει την αποπτωτική⁷⁷ οδό apoL\TRAIL\DR4-5\κασπάση 8,10\απόπτωση.

Η απόπτωση είναι ειδική: η ιντερφερόνη β επάγει απόπτωση σε μελανώματα, ωσθηκικό καρκίνωμα και πολλαπλό μυέλωμα. Οι ιντερφερόνες α και β επάγουν απόπτωση σε αιμοποιητικά κύτταρα, όπως το Πολλαπλό Μυέλωμα και η ΧΜΛ. Σε όλες τις μορφές απόπτωσης από ιντερφερόνη (ΙΦΝα, ιντερφερόνη β, και ιντερφερόνη γ), εμπλέκεται²⁴ η Fadd/caspase8 οδός, η έκλυση του κυττοχρώματος c από τα μιτοχόνδρια, η διακοπή του μιτοχονδριακού δυναμικού, αλλαγές στην συμμετρία της κυτταρικής μεμβράνης και καταστροφή (fragmentation) του DNA.

Η δέσμευση^{24,17} των υποδοχέων της υπερ-οικογένειας TNFR (υποδοχέων του TNF), fas/cd95 και TRAIL/ApoL οδηγεί στην ενεργοποίηση του μονοπατιού της πρωτεΐνης με περιοχή «θανάτου» FADD (Fas associated death domain) και σε περαιτέρω ενεργοποίηση της κασπάσης8/Flice. Η ιντερφερόνη γ υπερ-ρυθμίζει την

έκφραση τόσο του Fas όσο και του FasL στην κυτταρική σειρά αδενοκαρκινώματος HT29 και σε άλλα κύτταρα.

Η ιντερφερόνη γ παίζει σημαντικό ρόλο στην διαδικασία απόρριψης. Η υποστροφή του όγκου από LPS, σε άθυμους (nude) ποντικούς με μοσχεύματα όγκων, αίρεται από «anti-ΙΝΦγ» αντίσωμα. και οι όγκοι αναπτύσσονται ταχύτερα. Η χορήγηση IL12 σε παρουσία «anti-ΙΝΦγ» χάνει την ισχυρή αντιογκογόνο δράση της, καθιστώντας την ιντερφερόνη γ ένα μόριο κλειδί μεταξύ της αποτελεσματικότητας του ανοσολογικού συστήματος και της αντικαρκινικής δράσης. Η ιντερφερόνη γ εμφανίζει και άμεσες αντινεοπλασματικές ιδιότητες (σε απουσία LPS). Για παράδειγμα⁴³ επάγει την DAP (death associated protein kinase) κινάση, που ρυθμίζει την έκφραση της p53.

Στην ΧΜΛ, η ΙΝΦα αποκαθιστά την ελαττωματική προσκόλληση των CML προγονικών κυττάρων στο μυελικό στρώμα, επιτρέπεται η ανάπτυξη ανασταλτικών σημάτων που οδηγεί σε έλεγχο των stem κυττάρων και αύξηση των πρώιμων προγόνων. Επιπροσθέτως ο πολλαπλασιασμός των ΧΜΛ προγονικών κυττάρων μπορεί να ανασταλεί από την ιντερφερόνη α μέσω Fas απόπτωσης. Τόσο η έκφραση της Fas όσο και ο πολλαπλασιασμός των stem κυττάρων in vitro, έχουν συσχετιστεί με την κλινική ανταπόκριση.

Τόσο στον άνθρωπο όσο και στον ποντικό, η ιντερφερόνη αυξάνει την προσκολλητικότητα των λευχαιμικών (ΧΜΛ) κυττάρων στο στρώμα. Ειδικά στον ποντικό (όχι στον άνθρωπο) επάγεται η ICSBP, η απώλεια της οποίας οδηγεί σε μυελοϋπερπλαστικό σύνδρομο που είναι φαινοτυπικά παρόμοιο με την ΧΜΛ. Η έκφραση του ICSBP φαίνεται να είναι

χαμηλή σε περιπτώσεις οξείας και χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας. Η μακροχρόνια θεραπεία με ιντερφερόνη α2 έχει οδηγήσει στην επαναφορά της ICSBP έκφρασης αν και *in vitro* δεν προκαλείται επαγωγή ICSBP σε ΧΜΛ κύτταρα, πράγμα που αντιθέτως γίνεται με ιντερφερόνη γ.

Η θεραπεία της προμυελοκυτταρικής κυτταρικής σειράς HL60 με την ιντερφερόνη α με ή χωρίς συνδυασμό ρετινοϊκού οξέος έχει σαν αποτέλεσμα την επαύξηση της διαφοροποίησης. Επίσης, τα κύτταρα μελανώματος διαφοροποιούνται μορφολογικά με ιντερφερόνη β.

Η τελομεράση^{33,64} που συνθέτει τελομερικές εξαμερείς επαναλήψεις (polyA) και εμφανίζει δράση αναστροφής μεταγραφάσης, είναι συνυπεύθυνη για τη δημιουργία αθανάτων κυττάρων. Η ογκοκατασταλτική πρωτεΐνη p27, που αυξάνεται από ιντερφερόνη γ, αίρει την δράση της τελομεράσης σε καρκινικά κύτταρα τραχήλου μήτρας.

Όλες οι ιντερφερόνες ενεργοποιούν και άλλα ογκοκατασταλτικά⁵⁴/αποπτωτικά μονοπάτια, όπως του μεταγραφικού ογκοκατασταλτικού παράγοντα IRF1 (η απουσία του IRF1 καταγράφεται σε καρκινώματα ενδομητρίου) που ελέγχει την PKR πρωτεΐνη και επιβραδύνει τον κυτταρικό κύκλο, ευρισκόμενος σε λειτουργική αντίθεση με την IRF2 (που ευοδώνει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και προκαλεί μεταμόρφωση^{54,61} κυτταρικών σειρών), της PML που ευρίσκεται²⁴ στα πυρηνικά σώματα (NB), και επάγει κυτταρικό θάνατο, και της φωσφολιπιδικής σκραμβλάσης που εμφανίζει φωσφατιδυλοσερίνη στην έσω επιφάνεια της μεμβράνης, σήμα που οδηγεί σε κυτταρική απόπτωση, RAP46/Bag1, HIF1a (hypoxia inducible factor 1a)

κ.ά. Νεοπλασματικά κύτταρα με μεταλλάξεις στην PKR, παράγουν μεγάλους όγκους στο άθυμο (nude) ποντικό και παρόμοια, χαμηλή PKR έχει βρεθεί σε διηθητικά καρκινώματα του μαστού και άλλους όγκους και κυτταρικές σειρές.

Οι ιντερφερόνες επιδρούν και σε πληθώρα άλλων γονιδίων, όπως το *mdr1* (πολλαπλής φαρμακευτικής αντίστασης) σε καρκινώματα παχέος εντέρου, του *bcr* (ιντερφερόνη α ή γ).

Σε καρκινικές κυτταρικές σειρές (νεφρού, παχέος εντέρου) η ιντερφερόνη α επάγει την φωσφορυλάση που συμμετέχει στην μετατροπή θυμιδίνης σε θυμίνη και μετατρέπει γρηγορότερα την 5FU σε FdUMP και το προφάρμακο 5DFUR σε 5FU, οδηγώντας σε θεωρητική συνέργεια¹¹ της ιντερφερόνης α και της 5FU σε αυτά τα καρκινώματα.

Επίσης η ιντερφερόνη γ εκφράζει αντιπολλαπλασιαστικές και κατασταλτικές του μεταβολισμού δράσεις σε αρκετές καρκινικές σειρές. Οι δράσεις των ιντερφερονών σε κυκλίνες, κασπάσες και πρωτεΐνες θανάτου έχουν αναφερθεί.

Η ιντερφερόνη γ έχει αντιπολλαπλασιαστική δράση σε κυτταρικές σειρές καρκίνου ωοθηκών, χωρίς να επηρεάζει την ανάπτυξη άλλων φυσιολογικών επιθηλιακών κυττάρων²⁵ σε συνεχή έκθεση των κυττάρων σε ιντερφερόνη.

Μορφολογικές επιδράσεις σε κυτταρικό επίπεδο: Διαφοροποίηση-Ωρίμανση^{54,61}

Η ιντερφερόνη προκαλεί τροποποίηση στα φαινοτυπικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά κυττάρων. Όταν οι μεταμορφωμένες από ακτινοβολία ινοβλάστες ποντικών (radiation - transformed mouse fibroblasts) καλλιεργούνται σε διαρκή παρουσία της ιντερφερόνης α ή β ποντικού, δεν δημιουργούν όγκους στο άθυμο (nude) ποντικό, και η μορφολογία

τους αλλάζει από ινοβλάστη σε επιθηλιοειδές κύτταρο. Μετά τη διακοπή της ιντερφερόνης, τα κύτταρα επιστρέφουν στο μεταλλαγμένο φαινότυπο και γίνονται ογκογόνα.

Αντι-ικές δράσεις

Τα ένζυμα 2-5A ολιγοαδενυλο συνθετάση, (η οποία ενεργοποιεί την RNaseL), PKR^{21,24} και η IDO (ινδολεαμίνιο 2,3 διοξυγενάση) επάγονται από τις ιντερφερόνες και συσχετίζονται με την αντι-ικκή προστασία των ιντερφερονών.

Η απόπτωση στα «αγονιδιακά» για RNase-L ποντίκια (knock-out) καταστέλλεται και περισσότερες πιθανότητες για εξαλλαγή μπορεί να αναπτυχθούν ακολούθως. Οι μεταλλάξεις στην RNase-L, είναι συχνές²³ και έχουν μελετηθεί σε νεοπλασία του προστάτη.

Στην περίπτωση που οι ιντερφερόνες προκαλούν ανεπιθύμητα γεγονότα, όπως για παράδειγμα⁵⁹ σε καρκινικές σειρές κυττάρων παχέος εντέρου, όπου η ιντερφερόνη α οδηγεί και σε υπερέκφραση του επιδερμικού αναπτυξιακού παράγοντα (HER1/EGFR) – η συγχορήγηση ιντερφερόνης α και Erlotinib (αναστολέας HER1/EGFR) μπορεί να αποτελέσει λογική λύση, καθώς αυξάνει την ευαισθησία των καρκινικών κυτταρικών σειρών παχέος εντέρου από 7-43%. Το γονίδιο 9-27 (ISG) - παρόμοια, σε κυτταρικές σειρές και ιστούς από γαστρικό νεόπλασμα, οδηγεί σε διαφυγή⁴² των καρκινικών κυττάρων από τους φυσικούς κυτταροκτόνους (NKcells), και αυξάνει την κυτταρική μετανάστευση και την ικανότητα διήθησής τους.

Αναφορές για ανεπιθύμητη φαινοτυπική μεταλλαγή καρκινικών κυττάρων με πιο επιθετικό φαινότυπο (σχηματισμός συσσωματωμάτων) έχουν μεμονωμένα επίσης αναφερθεί⁶ στην επί-

δραση ιντερφερόνης γ. Η χορήγηση ιντερφερόνης επηρεάζει⁴⁶ γενικότερα την ομοίωση, όπως για παράδειγμα τα επίπεδα των επινεφριδιακών (μυελού και φλοιού) ορμονών, καθώς και σειρά ρυθμιστικών κυττοκινών, όπως IL1, IL2, IL6, IL8, TNF, ενώ προκαλεί νευροψυχιατρικές επιδράσεις, αιματολογικές παρενέργειες και ηπατική τοξικότητα. Η λιμιτίνη, μια κυτταροκίνη που ομοιάζει με ιντερφερόνη, που παράγεται συστατικά από ώριμα T λεμφοκύτταρα στο σπλήνα και το θύμο καθώς και το βρογχικό επιθήλιο και τα κύτταρα των σιελογόνων αδένων, μπορεί να συμμετέχει στην λειτουργική τροποποίηση ανοσολογικών, φυσιολογικών και καρκινικών κυττάρων.

ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΣΕ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ

Οι ιντερφερόνες έχουν καταλάβει σημαντικό ρόλο στην κλινική ιατρική πέραν από την εκλεκτική αντι-ικκή δράση τους. Η κλινική ωφέλεια (αύξηση της επιβίωσης, παράταση του χρόνου εκτός νόσου) από τις ιντερφερόνες έχει αποδειχθεί σε αρκετές κακοήθειες.

Ο συνδυασμός των ιντερφερονών με άλλα χημειοθεραπευτικά σχήματα, και η κατανόηση του φάσματος των βιολογικών τους επιδράσεων που προκαλούνται από αυτές, θα μπορέσει να οδηγήσει μελλοντικά στην βελτίωση του θεραπευτικού αποτελέσματος και σε άλλες κακοήθειες, όπως ωσθηκικό³⁸, μαστικό, βρογχογενές, κύστης και πεπτικού³⁶ καρκινώματα και οξείες λευχαιμίες.

ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΕΣ

Από το 1984 παρατηρήθηκε ανταπόκριση ασθενών με λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων.¹⁴ που θεραπεύθηκαν με

ιντερφερόνη. Αυτή η εφαρμογή αποτέλεσε πρόδρομο κλινικών δοκιμών της ιντερφερόνης α2 και σε άλλα κακοήθη νοσήματα. Σήμερα, φάρμακα όπως η δεοξυκοφορμυσίνη και κλαδριβίνη υπερέρχουν της ιντερφερόνης α, ωστόσο από το 1986, η ιντερφερόνη α2α και α2β εγκρίθηκαν από το FDA για θεραπεία 3 εκμον. ημερησία για 2 έτη ενώ η έρευνα συνεχίζεται με νεώτερες προσεγγίσεις (ριτουξιμάμπη).

Η θεραπεία με ιντερφερόνη οδηγεί σε γρήγορη (περιφερικό αίμα) και βαθμιαία (στο μυελό) ελάττωση των τριχωτών κυττάρων, σε ελάττωση της σπληνομεγαλίας και εξομάλυνση (normalization) των περιφερικών αιματολογικών παραμέτρων (όλων των σειρών). Έτσι περιορίζεται η θνητότητα, η συχνότητα μεταγγίσεων, αιμορραγικών επεισοδίων και λοιμώξεων. Χαμηλές δόσεις ιντερφερόνης α (2-4 εκ. μον. τρίς εβδομαδιαίως) είναι αποτελεσματικές για τον έλεγχο άνω των 90% των ασθενών εντός ενός έτους. Η διάρκεια όμως της απαιτούμενης θεραπείας παραμένει αβέβαιη.

Στην χρονία μυελογενή λευχαιμία²⁷, οι ιντερφερονες και μάλιστα περισσότερο απ' όλες η ιντερφερόνη α2 οδηγεί σε συνεχόμενη θεραπευτική ανταπόκριση στην πλειονότητα των νεοεμφανιζόμενων ασθενών. Για την διατήρηση της αιματολογικής και κυτταρογενετικής ανταπόκρισης στα μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα, η μακροχρόνια θεραπεία (8 έτη) φαίνεται πως είναι απαραίτητη και μπορεί να διατηρήσει σε ζωή το 20% των ασθενών, ενώ σε 25% των ασθενών παρατηρείται και κυτταρογενετική ανταπόκριση, με εξαφάνιση του χρωμοσώματος Φιλαδελφείας. Ο συνδυασμός ιντερφερόνης με άλλα χημειοθεραπευτι-

κά¹ (κυτοσίνη αραβινοσίδη) οδηγεί σε μεγαλύτερη αύξηση στην συχνότητα της κυτταρογενετικής απάντησης, αν και με περισσότερη τοξικότητα. Αναμφίβολα^{13,22,27} οι νεώτερες στοχευμένες θεραπείες (Imatinib) αποτελούν σημαντική εξέλιξη στη θεραπεία της ΧΜΛ, εφόσον είναι καλύτερα ανεκτά από την ιντερφερόνη.

Σε άλλα μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα, όπως η θρομβοκυττάρωση και η πολυκυτταραιμία, καθώς και στο υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο/χρονία ηωσινοφιλική λευχαιμία, η ιντερφερόνη μπορεί να βελτιώσει τις αιματολογικές παραμέτρους. Ποσοστό 10-20% ασθενών με πολλαπλό μύελωμα^{14,37,39,66}, η ιντερφερόνη σε υψηλές δόσεις και σε εναλλαγή με κλασσικά⁶⁶ θεραπευτικά σχήματα (Vincristine, BCNU, Melphalan, Cyclophosphamide, Prednisone) εμφανίζει καλύτερη και μεγαλύτερη ανταπόκριση στην επιβίωση και την περίοδο χωρίς νόσο, ενώ σε 50% των προηγουμένως αθεράπευτων ασθενών επαναφέρει¹⁴ τα επίπεδα των ανοσοσφαιρινών, γεγονός που δεν είναι σύνηθες στην κλασσική χημειοθεραπεία. Πλήρεις υφέσεις μπορεί να συμβούν για περισσότερο από 2 έτη, σε σχήματα με ιντερφερόνη, ασύνηθες για αυτό το νόσημα. Άλλες μελέτες³⁹ δεν επιβεβαιώνουν την ωφέλεια της ιντερφερόνης στην θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος.

Είναι αξιοσημείωτο πως υψηλή συχνότητα εξάλειψης γονιδίων ISG (συσχετιζόμενα με ιντερφερόνες) παρατηρείται σε μεταμοσχευμένους ασθενείς με λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα. Στα λεμφοώματα⁷² ποικιλίας ιστολογικών τύπων⁸⁹ και με Β ή Τ-λεμφοκυτταρικό φαινότυπο, η ιντερφερόνη α μπορεί να παίζει θεραπευτικό ρόλο. Η INΦα2α σε υ-

ψηλές δόσεις (50 εκ. μον. τρεις φορές εβδομαδιαίως) εμφανίζει δράση σε 45% των ασθενών με προχωρημένο Τ-δερματικό λέμφωμα. Η απάντηση διαρκεί 3-25 μήνες με μέσο όρο 5 μηνών.

Ανταπόκριση εμφανίζεται και στο 45% των μη καλά διαφοροποιημένων οζωδών Β-λεμφοκυτταρικών λεμφωμάτων. Η ανταπόκριση συνεχίζει περισσότερο από 6 μήνες ύστερα από την διακοπή της θεραπείας. Στην πλειονότητα των ασθενών αυτών έχει προηγηθεί προηγούμενη χημειοθεραπεία.

Σε χαμηλής και ενδιάμεσης βαθμίδας NHL, η δράση της INΦα2 έχει ενσωματωθεί σε αποτελεσματικές συνδυασμένες θεραπείες (ο συνδυασμός με δοξουβικίνη παρατείνει τόσο την ελεύθερα νόσου όσο και την συνολική επιβίωση). Η INΦα2 έχει χρησιμοποιηθεί αποτελεσματικά για λιγότερο από 30 ημέρες, στους 6 πρώτους μήνες της θεραπείας, για ευαισθητοποίηση των καρκινικών κυττάρων στη χημειοθεραπεία. Το θεραπευτικό όφελος έχει διαπιστωθεί στην 10ετή επανεκτίμηση (follow up). Καμία επίδραση εξάλλου δεν παρατηρείται αν η ιντερφερόνη χρησιμοποιείται στην φάση συντήρησης.

Η τοξικότητα, είναι μια παράμετρος για διακοπή της θεραπείας, (11% των ασθενών σε ασθενείς με θυλακιώδες λέμφωμα), παρά το όφελος στην ελεύθερα νόσου και την συνολική επιβίωση. Λιγότερο εντατικά σχήματα με INΦ2α, οδηγούν σε μια αύξηση στο διάστημα χωρίς συμπτώματα, αλλά όχι στην γενική επιβίωση. Φαίνεται επίσης, πως η χρονία λεμφογενής λευχαιμία δεν ωφελείται από την χρήση ιντερφερόνης.

ΣΥΜΠΛΗΡΩΣΗ ΟΓΚΟΙ

Σάρκωμα Kaposi^{74,75,77}. Αρχικά, στο νεόπλασμα αυτό, στο οποίο σημαντικό ρόλο

ενέχει ο ερπητοϊός HHV8, η ιντερφερόνη χρησιμοποιήθηκε σε υψηλές δόσεις με ικανοποιητικές (33% των ασθενών) θεραπευτικές ανταποκρίσεις σε ασθενείς με σάρκωμα Kaposi/AIDS Το αποτέλεσμα φαίνεται πως είναι δοσοεξαρτώμενο. Μικρότερες δόσεις ιντερφερόνης (8εκ.μον. ημερήσια) σε συνδυασμό με αντιετροϊκή θεραπεία, εμφανίζουν ισάξιες ανταποκρίσεις (31%), ενώ η προσθήκη αιμοποιητικών παραγόντων μειώνει την εμφάνιση λευκοπενίας.

Σε *κακόηθες μελάνωμα*^{79,80,1,41} τόσο το διάστημα χωρίς νόσο και η συνολική επιβίωση έχουν επιβεβαιωθεί με τη χρήση υψηλών δόσεων ιντερφερόνης α2. Η χειρουργική αφαίρεση του όγκου και ο συνδυασμός χημειοθεραπείας και ιντερφερόνης έχει επιβεβαιωθεί, τόσο σε κλασικά σχήματα με dacarbazine, όσο και σε νεώτερα σχήματα (θαλιδομίδη, τεμοζολαμίδης), φαίνεται μάλιστα πως η ανταπόκριση είναι ανάλογη με το στάδιο της νόσου. Στο μελάνωμα, η μεταστατικές εστίες παρουσιάζουν λιγότερα αντιγονικά στοιχεία από αυτό της πρωτοπαθούς εστίας και αυτό μπορεί να είναι μια εξήγηση της καλής δράσης της ιντερφερόνης στην περιοχική νόσο¹⁰.

Οι συνδυασμοί ιντερφερόνης με άλλες θεραπευτικές προσεγγίσεις (ορμόνες, εμβόλια, ΧΜΘ και IL2) μπορεί να επανξήσει τα ποσοστά ανταπόκρισης και να επιτύχει μεγαλύτερη επιβίωση σε μεταστατικό μελάνωμα με μικρότερες παρενέργειες¹⁹.

Καρκίνος πνεύμονος^{83,84}. Στις περιπτώσεις εκ μικρών ή εκ μεγάλων κυττάρων η ιντερφερόνες δεν φαίνεται να βελτιώνουν σημαντικά τις παραμέτρους επιβίωσης των ασθενών τόσο στη χημειοθεραπεία όσο και στην ακτινοθεραπεία.

Στον καρκίνο μαστού⁸², υπάρχουν α-

ντιστοιχώς ελάχιστα υποσχόμενες μελέτες συνδυασμού ενδοκρινικής θεραπείας με ιντερφερόνη και ιντερλευκίνη2 σε μεταστατικό νεόπλασμα.

*Καρκίνος ωοθηκών*²⁵. Μεμονωμένες μελέτες αναφέρονται για την αύξηση της συνολικής επιβίωσης στη χορήγηση ιντερφερόνης γ (κλινική μελέτη φάσης 2 για χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής), σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία σισπλατίνη και κυκλοφωσφαμίδη. Η ανταπόκριση ήταν μάλιστα ανεξάρτητη από την έκταση της νόσου.

Παρόμοια, η *ενδοπεριτοναϊκή*^{85,86} χορήγηση (ιντερφερόνη α ή γ) σε ασθενείς με υπολειπόμενη ή προχωρημένη νόσο, οδηγεί σε καλή ανταπόκριση και έλεγχο των ενδοπεριτοναϊκών εμφυτεύσεων.

Σ' άλλους όγκους (π.χ. *ουροδόχου κύστης* και *βασικοκυτταρικό καρκίνωμα*) παρατηρούνται⁶³ πενιχρά αποτελέσματα περιοχικής εφαρμογής ιντερφερόνη γ. Η ιντερφερόνη γ αυξάνει την έκφραση MHC αντιγόνων στα κακοήθη κύτταρα, την κυτταροτοξική λειτουργία των λεμφοκυττάρων και των μακροφάγων, με ευεργετική επίδραση στην απόρριψη των όγκων.

Στον *καρκίνο του παχέος εντέρου*,^{87,19,30,87} θεωρητική συνέργική δράση ιντερφερόνης και 5FU (αυξημένη μετατροπή 5FU σε 5dUMP και ενσωμάτωση στο DNA, ενίσχυση στα DNA strand breaks, και ελάττωση της θυμιδίνης στο γενετικό υλικό, αλληλεπίδραση στην φαρμακοκινητική της 5FU και παράταση χρόνου ημίσειας ζωής) και οι λοιπές αντινεοπλασματικές και αντιαγγειογενετικές δράσεις της ιντερφερόνης, δεν ωφέλησαν στατιστικά ούτε την περίοδο χωρίς νόσο, ούτε την συνολική επιβίωση την επικουρική θεραπεία συγκριτικά με την 5FU ή την θεραπεία μεταστατικού

καρκίνου.

Υποδοχείς ιντερφερόνης εκφράζονται και στα καρκινώματα του *παγκρέατος*^{34,48,71,87}. Η επιβίωση σε μη χειρουργήσιμα αδενοκαρκινώματα παγκρέατος³⁶, φαίνεται να συσχετίζεται σημαντικά με την ύπαρξη ενός 2^{ου} αλληλίου της ιντερφερόνης γ διαφορετικό από το σύνηθες αλληλίο. Η διακύμανση του πολυμορφισμού ήταν παρόμοια μεταξύ των καρκινοπαθών της μελέτης και του γενικού πληθυσμού. Σε εξέλιξη⁸⁷ είναι και η μελέτη αξιολόγησης φάσης 3 μετεγχειρητικής χρήσης συνδυασμού σισπλατίνης, ιντερφερόνης α2β, και 5FU και ακτινοθεραπείας συγκρινόμενη με 5FU φυλικό.

Καρκίνος του νεφρού.^{1,18,29,67,66} Η ιντερφερόνη α οδηγεί σε ανταπόκριση 15-20% των ασθενών με προχωρημένο καρκίνο του νεφρού. Τόσο η χρήση της σε αντιδιαστολή με εικονικό φάρμακο, όσο και συνδυασμός νεφρεκτομής και ιντερφερόνης εμφανίζουν πλεονέκτημα στην συνολική επιβίωση. Η μέση επιβίωση ασθενών σε μελέτες που χρησιμοποιήσαν ανοσοθεραπεία με ιντερφερόνη (231 ασθενείς) ή ιντερλευκίνη (327 ασθενείς), συγκρίθηκε με την επιβίωση της ECOG, που δεν είχαν λάβει ανοσοθεραπεία. Οι ασθενείς ομαδοποιήθηκαν ανάλογα με την πρόγνωση, (χρονική περίοδος ελεύθερη νόσου μετά νεφρεκτομή, μεταστάσεις 21-24 μήνες μετά την νεφρεκτομή και καλό performance status ECOG). Ασθενείς με πτωχή πρόγνωση αντιθέτως, δεν ωφελούνται⁶⁶ από συνδυασμό ιντερφερόνης ιντερλευκίνης και ή 5FU. Οι ασθενείς με καλή πρόγνωση φαίνεται να ωφελούνται σημαντικά από τις βιολογικές θεραπείες. Συγχορήγηση ιντερφερόνης και αναστολέα VEGF (Bevacizumab), υπερέρχει⁶⁷ της θεραπείας με ιντερφερόνη.

Καρκίνος Ουροδόχου Κύστης^{44,57,60}. Στον εκ μεταβατικού επιθηλίου καρκίνο της ουροδόχου κύστης, η ιντερφερόνη α θεωρείται πως μπορεί να βελτιώσει την κυτταροτοξική δράση της χημειοθεραπείας, πιο κλασικών και συνάμα τοξικών σχημάτων (M-VAC, GC) σε προχωρημένη νόσο. Κλινικές δοκιμές φάσης 2, σε θεραπεία διάσωσης⁴⁴, εμφανίζουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Όταν χρησιμοποιείται⁵⁷ συνδυασμός σισπλατίνης, 5FU, ιντερφερόνη μικρής δόσης η μέση επιβίωση παρατείνεται κατά 5,5 μήνες.

Στους επιπολής χαμηλής βαθμίδος καρκίνους ουροδόχου κύστης, η διουρηθρική αφαίρεση του όγκου ακολουθείται από ενδοκυστική χημειοθεραπεία ή ανοσοθεραπεία (BCG), μόνη ή σε ανοσοενίσχυση με ιντερφερόνη α. Η ανοσοθεραπεία (BCG+INΦ) έχει διπλάσια αποτελεσματικότητα συγκριτικά με ενδοκυστική ΧΜΘ. Νεώτερες προσεγγίσεις με γονιδιακή θεραπεία⁶⁰ και από του στόματος επαγωγείς των ιντερφερονών (ανοσοτροποποιητές) δοκιμάζονται κλινικά.

Άλλοι όγκοι. Η ιντερφερόνη α2 υποστρέφει τόσο το αιμαγγείωμα⁷⁸ της παιδικής ηλικίας με πολύ γρήγορη ανταπόκριση χωρίς να επηρεάζει την ανάπτυξη αυτών των νεαρών ασθενών.

ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Οι ιντερφερόνες έχουν βελτιώσει^{22,28} τις θεραπευτικές προσεγγίσεις στις ιογενείς νόσους και στις κακοήθειες. Η εξέλιξη των μοριακών τεχνικών⁷, (γονιδιακή στοχευόμενη θεραπεία κυττοκινών σε πειραματόζωα), μπορεί να συμβάλλει στην στοχευόμενη παρεμβολή της ιντερφερόνης στην απόπτωση, αγγειογένεση και ανοσορρύθμιση, ώστε να επάγεται απόπτωση.

Απόπτωση επάγεται σε ανθεκτικά

καρκινικά κύτταρα, όπως το γλοίωμα, το μελάνωμα και το νεφρικό καρκίνωμα. Πρώτες πιλοτικές δοκιμές σε γλοιώματα έχουν εκτιμήσει την ασφάλεια αυτής της διαγονιδιακής θεραπείας, υποσχόμενη την διεύρυνση της χρήσης των ιντερφερονών στην ανοσοθεραπεία του καρκίνου.

Η ανοσοθεραπεία, ο αντικαρκινικός εμβολιασμός, και η γονιδιακή θεραπεία θα αξιοποιήσουν τους εγγενείς αμυντικούς μηχανισμούς (ανοσοτροποποίηση) και τις επιδράσεις⁵⁸ της ιντερφερόνης α/β ή ιντερφερόνης γ, με σκοπό την καθόδηγηση της ανοσίας στην απόρριψη και την καταστροφή του νεοπλασματος.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Jonasch E, Haluska FG: Interferon in Oncological Practice. Review of Interferon biology, clinical applications, and toxicities. *The Oncologist* 2001;6:34-55
2. Bekisz J, Schmeisser H, Hernandez J, Goldman ND, Zoon KC: Human Interferons alpha, beta and omega. *Growth Factors* 2004; 22 (4):243-251
3. Carter WA, Panagos GE, O'Malley JA, Freeman AI: Characterization of molecular forms of serum interferon in man. *Clinical Research* 1977;25:488A
4. Wing YAu, Klasa RJ, Gallagher R, Nhu Le, Gascoyne RD, Connors JM: Second malignancies in patients with hairy cell leukemia in British Columbia: A 20-Year experience. *Blood* 1998;92(4):1160-1164
5. Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD: The roles of IFN γ in protection against tumor development and cancer immunoediting. *Cytokine & Growth Factor Reviews* 2002;13: 95-109
6. Chun MH: Serum signaling factors and spheroids. *Critical reviews in Oncology: Hematology* 2000;36:89-98
7. Ferrantini M, Belardelli F: IFN gene-transfer for anti-tumor therapy. *Seminars in cancer biology* 2000;10:145-157

8. Poynard T, Yuen MF, Ratziu V, Lai CL: Viral Hepatitis C. *Lancet* 2003;362:2095-2100
9. Lai CL, Ratziu V, Yuen MF, Poynard T: Viral Hepatitis B. *Lancet* 2003;362:2089-2094
10. Ginopoulos P, Spiropoulos K, Alivisatos B, Kardamakis E, Tzingounis VA: Sequential chemo-immunotherapy treatment of metastatic malignant melanoma: Differential responses between locoregional disease and metastatic sites. *Oncology Reports* 1996;3:967-972
11. Fukushima M, Okabea H, Takechia T, Ichikawab W, Hirayamab R: Induction of thymidine P Ahoosphorylase by interferon and taxanes occurs only in human cancer cells with low thymidine phosphorylase activity. *Cancer Letters* 2002;187:103-110
12. Csaszar, Abel T: Receptor polymorphisms and diseases. *Eur J Pharmac* 2001;414: 9-22
13. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Talpaz M, O'Brien S, Garcia-Manero G, Verstovsek S, Rios MB, Hayes K, Glassman A: Imatinib mesylate therapy may overcome the poor prognostic significance of deletions of derivative chromosome 9 in patients with chronic myelogenous leukemia. *Blood* 2004;104:2281-2286
14. Segeren CM, Sonneveld P et al: Overall and event-free survival are not improved by the use of myeloablative therapy following intensified chemotherapy in previously untreated patients with multiple myeloma: A prospective randomized phase III study. *Blood* 2003;101:2144-2151
15. A.Verma, S.Kambhampati, S.Parmar L.C. Plataniak Jak Family Of Kinases In Cancer *Cancer and Metastasis Reviews* 22: 423-434, 2003
16. Mindie H. Nguyen, Md, Emmet B. Keeffe, Md Chronic Hepatitis B And Hepatitis C In Asian Americans *Rev Gastroenterol Disord.* 2003;3(3):125-134
17. C S Mitsiades, V Poulaki And N Mitsiades The Role Of Apoptosis-Inducing Receptors Of The Tumor Necrosis Factor Family In Thyroid Cancer *Journal of Endocrinology* (2003) 178, 205-216
18. Mayer Fishman, Md, Phd, And John Seigne, Mb *Immunotherapy Of Metastatic Renal Cell Cancer* *Cancer Control* July/August 2002, Vol. 9, No.4, p293
19. M.S. Mitchell *Immunotherapy As Part Of Combinations For The Treatment Of Cancer* *International Immunopharmacology* 3 (2003) 1051-1059
20. D.Platis G.R. Foster High yield expression, refolding, and characterization of recombinant interferon a2/a8 hybrids in *Escherichia coli* Protein Expression and Purification 31 (2003) 222-230
21. Shizuo Akira, Hiroaki Hemmi Recognition Of Pathogen-Associated Molecular Patterns By Tlr Family *Immunology Letters* 85 (2003) 85-95
22. J.A. Kim Targeted therapies for the treatment of cancer *The American Journal of Surgery* 186 (2003) 264-268
23. Robert H. Silverman Implications For Rnase-L In Prostate Cancer *Biology* Vol.42, n.7, Feb25, 2003
24. M. Chawla-Sarkar, D. J. Lindner, Y.-F. Liu, B. R. Williams, G. C. Sen, R. H. Silverman And E. C. Borden Apoptosis And Interferons: Role Of Interferon-Stimulated Genes As Mediators Of Apoptosis *Apoptosis* 2003; 8: 237-249 2003
25. L. Wall, F. Burke, J. F. Smyth, And F. Balkwill The Anti-Proliferative Activity Of Interferon-G On Ovarian Cancer: In Vitro And In Vivo *Gynecologic Oncology* 88, S149-S151 (2003)
26. R.J.A. Van Moorselaar, E.E. Voest B Angiogenesis In Prostate Cancer: Its Role In Disease Progression And Possible Therapeutic Approaches *Molecular and Cellular Endocrinology* 197 (2002) 239-250
27. Danial E. Baker, Pharmd, Fascp, Fashp Imatinib Mesylate *Rev Gastroenterol Disord.* 2002;2(2):75-86
28. Danial E. Baker, Pharmd, Fascp, Fashp Pegylated Interferons *Rev Gastroenterol Disord.* 2001;1(2):87-99
29. J . Stebbing And M. Gore The Current Status Of Interferon-A Treatment In Advanced Renal Cancer *BJU International* (2001), 87, 599-601

30. John S. Macdonald, Md Adjuvant Therapy Of Colon Cancer CA Cancer JCI 1999;49: 202-219
31. P.L Smith, G.Lombardi, G.R Foster Type I interferons and the innate immune response Molecular Immunology 42 (2005) 869-877
32. Caroline M.M. Van Geelen, Elisabeth G.E. De Vries, Steven De Jong. Lessons From Trail-Resistance Mechanisms In Colorectal Cancer Cells: Paving The Road To Patient-Tailored Therapy Drug Resistance Updates in press 2005
33. Seung-Hoon Lee, Jung-Whan Kim, Sun-Hee Oh, Yong-Jin Kim, Seung-Bae Rho, Kyungsook Park, Kui-Lea Park, Je-Ho Lee IFN- γ IRF-1-Induced P27Kip1 Down-Regulates Telomerase Activity And Human Telomerase Reverse Transcriptase Expression In Human Cervical Cancer FEBS 29236 13 January 2005
34. Jian-Hua Ma, Emilia Patrut, Jan Schmidt, Hanns-Peter Knaebel, Markus W. Büchler, Angela Märten Synergistic effects of interferon-alpha in combination with chemoradiation on human pancreatic adenocarcinoma World J Gastroenterol 2005; 11(10): 1521-1528
35. Chok Seng Chia, Kechen Ban, Hairuszah Ithnin, Harjit Singh, R. Krishnan Suryati Mokhtar, Nik Malihan, Heng Fong Seow, D, Expression Of Interleukin-18, Interferon- γ And Interleukin-10 Hepatocellular Carcinoma Immunology Letters 84 (2002) 163-172
36. M.A.T. Halma, N.M. Wheelhouse, M.D. Barber, J.J. Powell, K.C.H. Fearon, And J.A. Ross Interferon- γ Polymorphisms Correlate With Duration Of Survival In Pancreatic Cancer Human Immunology 65, 1405-1408 (2004).
37. M.M. Oken et al. The Addition of Interferon or High Dose Cyclophosphamide to Standard Chemotherapy in the Treatment of Patients with Multiple Myeloma - Phase III Eastern Cooperative Oncology Group Clinical Trial EST 9486 CANCER September 15, 1999 Volume 86 Number 6, p957
38. Christian Marth, Heidi Fiegl, Alain G. Zeimet, Elisabeth Mueller-Holzner, Martina Deibl, Wolfgang Doppler, Guenter Daxenbichler, Interferon- γ Expression Is An Independent Prognostic Factor In Ovarian Cancer American Journal of Obstetrics and Gynecology (2004) 191, 1598e605
39. Jean-Luc Harousseau, John Shaughnessy, Jr., and Paul Richardson Multiple Myeloma (in French) Rev. Med. Interne' 1996, 17:488-495
40. Jae Weon Kim, J.W.Rohc, N.H.Park, Y.S.Song, S.B.Kang, H.P.Leea Interferon, Alpha 17 (Ifna17) Ile184Arg Polymorphism Cervical Cancer Risk Cancer Letters 189 (2003) 183-188
41. Ulrich Certa, Monika Wilhelm-Seilera, Stefan Fosera, Clemens Brogerb, Martin Neebb Expression Modes Of Interferon-A Inducible Genes In Sensitive And Resistant Human Melanoma Cells Stimulated With Regular And Pegylated Interferon-A Gene 315 (2003) 79-86
42. Young Yanga, J.H.Leeb, K.Y.Kima, H.K.Songa, J.K.Kima, S.R.Yoona, D.Choc, K.S.Songd, Y.H.Leed, I.Choia, The Interferon-Inducible 9-27 Gene Modulates The Susceptibility To Natural Killer Cells And The Invasiveness Of Gastric Cancer Cells Cancer Letters xx (2004) 1-10
43. Ken-Ichi Kawaguchi, Y.Oda, T.Saito, H.Yamamoto, T.Takahira, S.Tamiya, Y.Iwamoto, M.Tsuneyoshi, Death-Associated Protein Kinase (Dap Kinase) Alteration In Soft Tissue Leiomyosarcoma: Promoter Methylation Or Homozygous Deletion Is Associated With A Loss Of Dap Kinase Expression Human Pathology Volume 35, No. 10 (October 2004) 1266-1271
44. Shi-Ming Tu, R.E.Millikan, L.C.Pagliaro, D.Daliani, C.N.Papandreou, J.Kim, Dung-Tsa Chen, D.L.Williams, C.J.Logothetis Treatment Of Refractory Urothelial Carcinoma With Alternating Paclitaxel, Methotrexate, Cisplatin (Tpm) And 5-Fluorouracil,-Interferon, Cisplatin (Fap) Urologic Oncology: Seminars and Original Investi-

- gations 21 (2003) 342-348
45. Riccardo Sgarra, A.Rustighib, M.A.Tessaria, J.Di Bernardoa, S.Altamura, A.Fuscoc, G.M.Olettia, V.Giancotta, Nuclear Phosphoproteins HmgA And Their Relationship With Chromatin Structure And Cancer FEBSLetters 574 (2004) 1-8
 46. Shin-Ichiro Kawamotoa, K.Oritania, E.Asakurab, J.Ishikawaa, M.Koyamab, K.Miyano, M.Iwamoto, Shin-Ichiro Yasudab, H.Nakakubob, F.Hirayamab, N.Ishidaa, H.Ujiiea, H.Masaiea, Y.Tomiyamaa A New Interferon, Limitin, Displays Equivalent Immunomodulatory And Antitumor Activities Without Myelosuppressive Properties As Compared With Interferon-A Experimental Hematology 32 (2004) 797-805
 47. Shishir Shishodia, Bharat B. Aggaal Nuclear Factor-Kb: A Friend Or A Foe In Cancer? Biochemical Pharmacology 68 (2004) 1071-1080
 48. Reza F Saidi, Boris Silberberg, Franceswilliams, Vijay Mittal, Stephen Remine, Michael Jacobs Expression Of Interferon Receptors In Pancreatic Cancer: Identification A Novel Prognostic Factor Surgical Oncology Vol. 199, No. 3S, September 2004
 49. Simone Fulda, And Klaus-Michael Debatin Signaling Through Death Receptors In Cancer Therapy Current Opinion in Pharmacology 2004, 4:327-332
 50. Graham Pawelec Immuno- therapy And Immunoselection - Tumour Escape As The Final Hurdle FEBS Letters 567 (2004) 63-66
 51. T.A.Stewart Neutralizing Interferon Alpha As A Therapeutic Approach To Autoimmune Diseases Cyt. & Growth Factor Reviews 14 (2003) 139-154
 52. Sean K Kelley, And Avi Ashkenazi Targeting Death Receptors In Cancer With Apo2L Trail Current Opinion in Pharmacology 2004, 4:333-339
 53. Robert M. Strieter,B, John A. Belperio, Roderick J. Phillips, Michael P. Keane Cxc Chemokines In Angiogenesis Of Cancer Seminars in Cancer Biology 14 (2004) 195-200
 54. Alexandra Giatromanolaki, Michael I. Koukourakis, Konstantinos Ritis, Konstantinos Mimidis, Efthimios Sivridisa Interferon Regulatory Factor-1 (Irf-1) Suppression And Derepression During Endometrial Tumorigenesis And Cancer Progression Cytokine 26 (2004) 164-168
 55. Duen-Hwa Yan, Aram Abramian,B Zheng Li, Yi Ding,Yong Wen, Ta-Jen Liu, Kelly Huntb, P202, An Interferon-Inducible Protein, Inhibits E2F1-Mediated Apoptosis In Prostate Cancer Cells Biochemical and Biophysical Research Communications 303 (2003) 219-222
 56. Andreas Trojan, M.Urosevic, R.Dummer, R.Gigera, W.Weder, R.A.Stahel Immune Activation Status Of Cd8+ T Cells Infiltrating Non-Small Cell Lung Cancer Lung Cancer (2004) 44, 143-147
 57. Shouki Bazarbashia, Chandrashaker Paia, Madras A. Rajaa, Mohammad Rahala, Adnan Ezzata, Kamal Hanashb Phase Ii Trial Of Cisplatin, 5-Fluorouracil, And Interferon-A-2B As First Line Treatment Of Advanced Urothelial Cancer Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations 21 (2003) 185-189
 58. Claudia Haas, Maria Lulei, Philippe Fournier, Annette Arnold, Volker Schirmacher T-Cell Triggering By Cd3- And Cd28- Binding Molecules Linked To A Human Virus-Modified Tumor Cell Vaccine j.vaccine.2004.10.031
 59. Jia-Lin Yanga, Xian-Jun Qub, Pamela J. Russellc, David Goldstein Interferon-Alpha Promotes The Anti-Proliferative Effect Of Erlotinib (Osi-774) On Human Colon Cancer Cell Lines Cancer Letters xx (2004) 1-14
 60. Vida Foubister A 'Bioreactor' For Bladder Cancer Cells DDT Vol. 9, No. 22 November 2004
 61. Mary Philip, Donald A. Rowley, Hans Schreiber, Inflammation As A Tumor Promoter In Cancer Induction Seminars in Cancer Biology 14 (2004) 433-439
 62. Toru Hisaka, Hirohisa Yano, Sachiko Ogasawara, Seiya Momosaki, Naoyo Nishida, Yumi Takemoto, Sakiko Kojiro, Yuno

- Katafuchi, Masamichi Kojiro Interferon-Acon1 Suppresses Proliferation Of Liver Cancer Cell Lines In Vitro And In Vivo *Journal of Hepatology* 41 (2004) 782-789
63. Dineo Khabele, Carolyn D. Runowicz, Abbie L. Fields, Patrick S. Anderson, And Gary L. Goldberg, Evaluation Of Low-Dose Intraperitoneal Interferon-A For Palliation Ascites In Patients With Non-Ovarian Gynecologic Malignancies *Gynecologic Oncology* 89 (2003) 420-423
 64. Jamila K. Adama, Bharti Odhavb, Kanti D. Bhoollac, Immune Responses In Cancer *Pharmacology & Therapeutics* 99 (2003) 113- 132
 65. Angelo Aquino, Vincenzo Formica, Salvatore Pasquale Prete, Pier Paolo Correale Maria Chiara Massara, Mario Turriziani, Liana De Vecchis, Enzo Bonmassar A Drug-Induced Increase Of Carcinoembryonic Antigen Expression In Cancer Cells *Pharmacological Research* 49 (2004) 383-396
 66. S.Negrier et al. Treatment of Patients With Metastatic Renal Carcinoma With a Combination of Subcutaneous Interleukin-2 and Interferon Alfa With or Without Fluorouracil *J Clin Oncol* 18:4009-4015.
 67. B.I.Rini, S.Halabi,J. Taylor, E.J.Small, R.L.Schilsky Trial of IFN-a or IFN-a plus Anti-VEGF Antibody in RCC *Clinical Cancer Research* Vol. 10, April 15, 2004, 2584-2586
 68. Benyam Asefa, K.D.Klarmann, N.G. Copeland, D.J.Gilbert, N.A.Jenkins, J.R. Kellerc, The Interferon-Inducible P200 Family Of Proteins: A Perspective On Their Roles In Cell Cycle Regulation And Differentiation *Blood Cells, Molecules, and Diseases* 32 (2004) 155- 167
 69. Kamille C.J. Smidta, Lise Lotte Hansenb, T. Max. M. Sogaarda, Lone K. Petersen Ulla B. Knudsend, Pia M. Martensena, A Nine-Nucleotide Deletion And Splice Variation In The Coding Of The Interferon Induced Isg12 Gene *Biochimica et Biophysica Acta* 1638 (2003) 227- 234
 70. Foe Rajani Ravi, Atul Bedi Nf-Kb In Cancer-A Friend Turned Drug Resistance Updates 7 (2004) 53-67
 71. Lucile Capuron, Jane F. Gumnick, Dominique L. Musselman, David H. Lawson, Andrea Reemsnnyder, Charles B. Nemeroff, Andrew H. Miller, Neurobehavioral Effects Of Interferon- A In Cancer Patients: Phenomenology And Paroxetine Responsiveness Of Symptom Dimensions *Neuropsychopharmacology* 2002 - Vol .26, No . 5
 72. H.Ozer, P.H.Wiernik, F.Giles, C.Tendler Recombinant Interferon-a Therapy in Patients with Follicular Lymphoma *CANCER* 15mai1998 Vol.82, Num.10 p1821
 73. Aass N, De Mulder PH, Mickisch GH, Mulders P, van Oosterom AT, van Poppel H, Fossa SD, de Prijck L, Sylvester RJ. Randomized Phase II/III Trial of Interferon Alfa-2a With and Without 13-cis-Retinoic Acid in Patients With Progressive Metastatic Renal Cell Carcinoma: The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Group (EORTC 30951). *J Clin Oncol.* 2005 Jun 20;23(18):4172-8
 74. Krown SE, Paredes J, Bundow D, Polsky B, Gold JW, Flomenberg N. Interferon-alpha, zidovudine, and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: a phase I AIDS Clinical Trials Group study in patients with Kaposi's sarcoma associated with AIDS. *J Clin Oncol.* 1992 Aug;10(8):1344-51.
 75. Frances A Shepherd, Raymond Beaulieu, Karen Gelmon, Claude A. Thuot, Carol Sawka, Prospective Randomized Trial of Two Dose Levels of Interferon Alfa With Zidovudine for the Treatment of Kaposi's Sarcoma Associated With Human Immunodeficiency Virus Infection: A Canadian HIV Clinical Trials Network Study Stanley Read, and Joel Singer *Journal of Clinical Oncology*, Vol 16, No 5 (May), 1998 pp 1736-1742
 76. Knaebel HP, Marten A, Schmidt J, Hoffmann K, Seiler C, Lindel K, Schmitz-Winnenthal H, Fritz S, Herrmann T,

- Goldschmidt H, Mansmann U, Debus J, Diehl V, Buchler MW. Phase III trial of postoperative cisplatin, interferon alpha-2b, and 5-FU combined with external radiation treatment versus 5-FU alone for patients with resected pancreatic adenocarcinoma -- CapRI: study protocol BMC Cancer. 2005 Apr 12;5(1):37
77. Juan Bailey, James M. Pluda, Andrea Foli, M. Wayne Saville, Sergio Bauza, Peter C. Adamson, Robert F. Murphy, Roger B. Cohen, Samuel Broder, and Robert Yarchoan Phase I/II Study of Intermittent All-trans-Retinoic Acid, Alone and in Combination With Interferon Alfa-2a, in Patients With Epidemic Kaposi's Sarcoma *Journal of Clinical Oncology*, Vol 13, No 8 (August), 1995; pp 1966-1974
 78. G. I. Tryfonas, G. Tsikopoulos E. Liasidou S. Gavopoulos G. Georgakis M. Badouraki C. Soultanides Conservative treatment of hemangiomas in infancy and childhood with interferon-alpha 2a *Pediatr Surg Int* (1998) 13: 590-593
 79. John M. Kirkwood, Judith Manola, Joseph Ibrahim, Vernon Sondak, Marc S. Ernstoff, and Uma Rao 1 A Pooled Analysis of Eastern Cooperative Oncology Group and Intergroup Trials of Adjuvant High-Dose Interferon for Melanoma *Clinical Cancer Research* Vol. 10, 1670-1677, March 1, 2004
 80. Huncharek M, Caubet JF, McGarry R. Single-agent DTIC versus combination chemotherapy with or without immunotherapy in metastatic melanoma: a meta-analysis of 3273 patients from 20 randomized trials. *Melanoma Res.* 2001 Feb;11(1):75-81.
 81. Jeffrey D. Bradley, Charles B. Scott, Kristie J. Paris, William F. Demas, Mitchell Machtay, Ritsuko Komaki, Benjamin Movsas, Philip Rubin, M.D., William T. Sause, A Phase III Comparison Of Radiation Therapy With Or Without Recombinant - Interferon For Poor-Risk Patients With Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (Rtog 93-04) *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 52, No. 5, Pp. 1173-1179, 2002
 82. Nicolini, A. Carpi Beta-interferon and interleukin-2 prolong more than three times the survival of 26 consecutive endocrine dependent breast cancer patients with distant metastases: an exploratory trial *Bio-medicine & Pharmacotherapy* 59 (2005) 253-263
 83. Prior, S. Oroszy, W. Oberaigner, G. Ambrosch, Mohn-Staudner, W. Pfeifer, R. Pirker, H. Huber Advanced non-small-cell lung cancer: adjunctive interferon c in induction and maintenance therapy *J Cancer Res Clin Oncol* (1999) 125:42-46
 84. Zandwijk N, Groen HJ, Postmus PE, Burghouts JT, ten Velde GP, Ardizzoni A, Smith IE, Baas P, Sahnoud T, Kirkpatrick A, Dalesio O, Giaccone G. Role of recombinant interferon-gamma maintenance in responding patients with small cell lung cancer. A randomised phase III study of the EORTC Lung Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer.* 1997 Oct;33(11):1759-66
 85. R.S.Freedman, A.P. Kudelka, J. J. Kavanagh, C. Verschraegen, C.L. Edwards, M. Nash, L.Levy, E.N. Atkinson, H.Z.Zhang, B.Melichar, R.Patenia, S. Templin, W.Scott, C.D. Platsoucas Clinical and Biological Effects of Intraperitoneal Injections of Recombinant Interferon-g and Recombinant Interleukin 2 with or without Tumor-infiltrating Lymphocytes in Patients with Ovarian or Peritoneal Carcinoma *Clinical Cancer Research* Vol. 6, 2268-2278, June 2000
 86. Berek JS, Markman M, Stonebraker B, Lentz SS, Adelson MD, DeGeest K, Moore D. Intraperitoneal interferon-alpha in residual ovarian carcinoma: a phase II gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol.* 1999 Oct;75(1):10-4
 87. D. Yip, A.H. Strickland, C. S. Karapetis, C. A. Hawkins, P. G. Harper Immunomodulation therapy in colorectal carcinoma 2000; 26:169-190
 88. W.A.Carter, G.E.Panagos, A.Judith O' Malley, I.Arnold, Freeman clinical studies of interferon therapy, AACR Abstracts, 1976,

nmb709, p 178

89. Deanne M. R. Lathers, Nicholas J. Achille,
And M. Rita I. Young Incomplete Th2
Skewing Of Cytokines In Plasma Of Pa-
tients With Squamous Cell Carcinoma Of
The Head And Neck Human Immunology
64, 1160-1166 (2003)