





# Importancia de los interferones en la respuesta inmune antiviral contra SARS-CoV-2

## Importance of Interferons in the antiviral immune response against SARS-CoV-2

Ivette Karina Freyle-Román<sup>1</sup> ; Brigitte Ofelia Peña-López<sup>1</sup> ; Bladimiro Rincón-Orozco<sup>1\*</sup> 

\*blrincon@uis.edu.co

**Forma de citar:** Freyle Román IK, Peña López BO, Rincón Orozco B. Importancia de los interferones en la respuesta inmune antiviral contra SARS-CoV-2. Salud UIS. 2022; 54: e22057. doi: <https://doi.org/10.18273/saluduis.54.e:22057> 

### Resumen

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) causada por el Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo 2 (SARS-CoV-2) ha generado un impacto sin precedentes en la salud mundial debido a su rápida propagación desde que fue declarada pandemia el 11 de marzo de 2020 por la Organización Mundial de la Salud (OMS), afectando a millones de personas en más de 200 países<sup>1-3</sup>. A pesar de que no se ha determinado por completo la inmunopatogénesis de COVID-19, se sabe que el mal pronóstico de los pacientes se asocia a una respuesta antiviral insuficiente durante la fase inicial de la infección, caracterizada por un déficit en la producción de Interferones tipo I (IFNs-I)<sup>4</sup>, sumado a una respuesta inflamatoria exagerada, que conduce al síndrome de liberación de citocinas<sup>5</sup>. Esta revisión describe los aspectos inmunológicos más importantes de la COVID-19: los principales mecanismos de activación y evasión de la respuesta del IFN en la infección causada por SARS-CoV-2; la contribución a la gravedad de la enfermedad por parte de la desregulación de citoquinas y la respuesta celular; y algunas de las estrategias terapéuticas que se dirigen a elementos de la respuesta inmune innata.

**Palabras clave:** Infecciones por Coronavirus; COVID-19; SARS-CoV-2; Interferón; Citoquinas.

### Abstract

The Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) caused by the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) has generated an unprecedented impact on global health due to its rapid spread since it was declared a pandemic on 11 March 2020 by the World Health Organization (WHO), affecting millions of people worldwide<sup>1-3</sup>. Although the immunopathogenesis of COVID-19 has not been fully determined, it is known that the poor prognosis of patients is associated with an insufficient antiviral response during the initial phase of infection, characterized by a deficit in the production of Interferons type I (IFNs-I)<sup>4</sup>, added to an exaggerated inflammatory response that leads to cytokine release syndrome<sup>5</sup>. This review describes the most important immunological aspects of COVID-19:

<sup>1</sup> Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, Colombia

the main mechanisms of activation and evasion of the IFN response in infection caused by SARS-CoV-2; the contribution to disease severity by cytokine dysregulation and cellular response; and some of the therapeutic strategies that target elements of the innate immune response.

**Keywords:** Coronavirus infections; COVID-19; SARS-CoV-2; Interferon; Cytokines.

## Introducción

La infección por SARS-CoV-2 presenta una amplia gama de cuadros clínicos, que van desde asintomáticos, leves y moderados, hasta graves y críticos, estos últimos pueden manifestarse con insuficiencia multiorgánica por inflamación, Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA), sepsis, infecciones secundarias y neumonía grave<sup>6</sup>. El desarrollo de estas complicaciones está modulado por varios factores, como son la edad, presencia de comorbilidades, interacción virus-huésped, carga viral, evasión viral a la respuesta inmune del huésped y la respuesta inflamatoria exacerbada<sup>4</sup>.

La respuesta inmune innata es esencial para el control y resolución de la enfermedad, sin embargo, una respuesta inflamatoria aguda exacerbada genera un desequilibrio del sistema inmune innato, que se caracteriza por una respuesta retardada de interferones (IFNs) en relación con el desarrollo del cuadro clínico y una producción masiva de citoquinas proinflamatorias como Interleuquina (IL) IL-1 $\beta$ , IL-6 y Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), lo cual permite una replicación viral robusta y daño en los tejidos por un proceso inflamatorio exacerbado<sup>7</sup>. Así mismo, a pesar de que el virus infecta de manera productiva las vías respiratorias y las células del epitelio alveolar, la infección de las células dendríticas y macrófagos instiga una baja expresión de IFN- $\alpha$  e IFN- $\beta$  y una regulación positiva de citoquinas y quimiocinas proinflamatorias, lo que conlleva a una respuesta inmune desregulada<sup>8</sup>.

## Interferón e inmunidad en la infección por SARS-CoV-2

Una respuesta inmune innata eficaz contra las infecciones virales se fundamenta principalmente en la cascada mediada por IFNs, la cual se induce mediante el reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP)<sup>9,10</sup>. Los IFNs forman un grupo diverso de citocinas clasificadas en tres familias, designadas como IFNs tipo I, II y III<sup>11</sup>.

La familia de IFN-I está bien estudiada en infecciones virales, presenta un papel predominante principalmente en las primeras etapas de la infección, e incluye IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IFN- $\epsilon$ , IFN- $\omega$ , IFN- $\kappa$ <sup>11-13</sup>. La familia de IFN-II

consta del IFN- $\gamma$ , se trata de una citoquina estimuladora de macrófagos con un papel crítico en la protección contra infecciones por patógenos intracelulares bacterianos, parasitarios, entre otros, y participa en la generación de memoria, esto mejora el proceso de presentación antigénica a través de diferentes mecanismos<sup>14,15</sup>. Finalmente, la familia de IFN-III, que incluye los IFN-lambda ( $\lambda$ 1, - $\lambda$ 2, - $\lambda$ 3 y - $\lambda$ 4), controla las infecciones virales desde los tejidos epiteliales evitando generar respuestas inflamatorias exacerbadas<sup>16</sup>.

El SARS-CoV-2 infecta inicialmente las células del epitelio del tracto respiratorio superior, y se une a través de su proteína de cápside, denominada Espiga, a la enzima convertidora de angiotensina (ECA) 2 y a la serina proteasa transmembrana (TMPRSS) 2. Una vez ingresa a la célula hospedadora, el genoma viral es liberado y replicado por una ARN polimerasa dependiente de ARN codificada por el virus, formando productos intermedios de replicación de ARN monocatenario (ssRNA) y bicatenario (dsRNA)<sup>4</sup>. Este material genético extraño es reconocido por receptores de reconocimiento de patrones (por sus siglas en inglés: PRR, Pattern Recognition Receptor) de tipo Toll (TLR3, TLR7, TLR9), por el receptor citosólico inducible por ácido retinoico (RIG-I) y por la proteína 5 asociada a la diferenciación de melanoma (por sus siglas en inglés: MDA5)<sup>17-20</sup>. Los PRR activados interactúan con adaptadores aguas abajo, como la proteína de señalización antiviral mitocondrial (por sus siglas en inglés: MAVS) o la respuesta primaria de diferenciación mielóide 88 (por sus siglas en inglés: MyD88), induciendo la fosforilación, dimerización y translocación al núcleo del Factor Regulador de IFN 3/7 (IRF3/7), por el cual finalmente se da la activación y secreción de IFN-I<sup>14,16</sup>.

Las funciones de los IFN-I son direccionadas por el tipo de receptor, su distribución celular y por las múltiples vías de transducción de señales, que una vez activadas promueven la transcripción de más de 2000 genes estimulados por IFN (ISG), los cuales codifican factores antivirales dirigidos a diferentes etapas del ciclo viral, como la entrada del virus a la célula huésped, replicación y traducción de proteínas y el ensamblaje de nuevas partículas virales, participando también en

la regulación del metabolismo celular, degradación del ARN intracelular y la muerte celular<sup>14,21-23</sup>.

Los IFN-I son secretados por todas las células nucleadas y se caracterizan por ser citoquinas con un efecto antiviral sistémico e inflamatorio. Estos interactúan con sus receptores (IFNAR-1 y -2) activando la proteína tirosina quinasa asociada al receptor Janus quinasa 1 (JAK1) y tirosina quinasa 2 (TYK2), lo que desencadena una cascada de señalización que induce la fosforilación y dimerización de las proteínas transductoras de señal y activadoras de la transcripción 1 y 2 (STAT-1 y STAT-2)<sup>24</sup>. Posteriormente, los dímeros de STAT se unen al factor regulador de IFN 9 (IRF9), formando el factor 3 de genes estimulados por IFN (ISGF3). Este complejo se une a los elementos de respuesta estimulados por IFN (ISRE), que finalmente promoverán una alta transcripción de ISG<sup>20</sup>.

Además, los IFN-I estimulan la respuesta inmune antiviral, induciendo la activación de células presentadoras de antígeno (APC), la expresión de MHC-II y moléculas coestimuladoras<sup>14</sup>. La activación de las APC, como las células dendríticas (DC), induce la proliferación y diferenciación de células asesinas naturales (NK) y linfocitos T CD8+, que lisan las células infectadas por el virus, y linfocitos T CD4+ para promover la diferenciación de las células T auxiliares foliculares (Tfh), que interactúan con las células B en los centros germinales dentro de los órganos linfoides secundarios para la producción de anticuerpos específicos contra el virus<sup>25,26</sup>.

Por otro lado, los IFN-III son secretados por algunas células, como los macrófagos, células dendríticas, los neutrófilos, plasmocitoides dendríticos y células del epitelio respiratorio, y comparten funciones comunes con los IFN-I en las defensas antivirales innatas, principalmente en tejidos de barrera, pero con una menor intensidad y cinética de respuesta que la mediada por los IFN-I<sup>16</sup>.

### **Papel de interferón en la infección por coronavirus**

Estudios clínicos llevados a cabo en modelos *in vitro* y en pacientes infectados con SARS-CoV han reportado una producción robusta de citoquinas y quimiocinas proinflamatorias durante la infección viral, sin embargo, la inducción de IFN fue poco significativa o tuvo una respuesta retardada. Esto dio como resultado un escaso control de la replicación viral, desarrollo de cuadros inflamatorios, daño tisular, desarrollo de neumonía

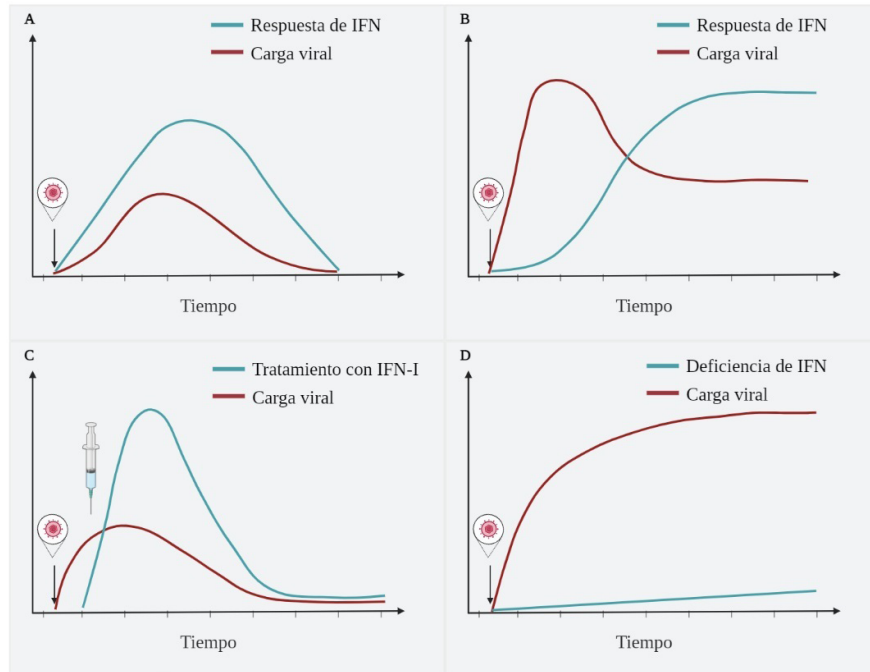
grave y mayor mortalidad<sup>27</sup>. Lo anterior concuerda con lo reportado en un modelo murino de infección por SARS-CoV en el cual la detección de IFN se presentó tiempo después de alcanzar el pico máximo de carga viral<sup>28</sup>.

Por otra parte, en ratones tipo salvaje infectados con MERS-CoV, la respuesta de IFN-I tuvo un papel protector, en comparación con ratones deficientes para el receptor de IFN-I (IFNARI), los cuales presentaron cuadros clínicos e histopatológicos mucho más severos<sup>29</sup>. Adicionalmente, la importancia de la respuesta mediada por IFN-I en la infección por MERS-CoV fue respaldada al encontrar una mayor y acelerada reducción en la carga viral al aplicar IFN- $\beta$  en los ratones<sup>30</sup>.

Al realizar un ensayo comparativo del transcriptoma de células infectadas con SARS-CoV-2 en diferentes puntos de tiempo, se encontró una expresión retardada de IFN-I en comparación con otras citoquinas proinflamatorias<sup>31</sup>.

En pacientes con COVID-19 se ha evidenciado variabilidad en la respuesta de IFN, y se ha reportado una producción retardada pero prolongada de IFN-I o una escasez de expresión de este en cuadros graves y críticos de la enfermedad<sup>32</sup> (**Figura 1B y D**). De igual modo, personas con alteraciones genéticas en los genes de señalización de IFN se han relacionado con un mayor riesgo de desarrollar complicaciones, y el 10 % de los pacientes con COVID-19 grave presentan anticuerpos anti-IFN-I<sup>33-35</sup>. Por el contrario, los pacientes con enfermedad leve o moderada desarrollan respuestas oportunas de IFN-I e IFN-III, que disminuyen progresivamente con la eliminación viral<sup>36</sup> (**Figura 1A**).

Un análisis inmunológico de expresión génica realizado en una cohorte de 50 pacientes con COVID-19 con diversa gravedad de enfermedad reportó un fenotipo en pacientes graves y críticos, caracterizado por una regulación a la baja de ISG, ausencia de IFN- $\beta$  y baja producción y actividad de INF- $\alpha$ <sup>37</sup>. Esto se relacionó con una carga viral alta y respuesta inflamatoria exacerbada impulsada principalmente por el Factor de Transcripción Nuclear kappa B (NF $\kappa$ B) y un aumento del TNF- $\alpha$  e IL-6<sup>37</sup>. Adicionalmente, mutaciones en genes como el TLR3 e IRF7, involucrados en la regulación de IFN-I, se relacionaron con el desarrollo de un cuadro grave de la enfermedad<sup>35,38</sup>.



**Figura 1.** Durante la infección por SARS-CoV-2 los IFN-I pueden tener un papel protector o patológico dependiendo tanto de factores virales como del hospedador. A. Enfermedad leve: respuesta temprana de IFN, baja carga viral y rápido aclaramiento de SARS-CoV-2; B. Enfermedad severa: respuesta retardada de IFN, infección e inflamación persistentes. C. Enfermedad leve: Tratamiento con IFN (experimental), aclaramiento viral; D. Enfermedad severa: producción deficiente de IFN-I (por mutaciones genéticas en la vía de los IFN-I o por anticuerpos neutralizantes contra IFN-I), infección persistente. Fuente: elaboración propia.

Por otra parte, la respuesta retardada o exacerbada de IFN-I promueve la infiltración de monocitos-macrófagos, que resulta en inmunopatología pulmonar, fuga vascular y respuesta subóptima de las células T<sup>28</sup>. Se ha evidenciado agotamiento de células T CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> como resultado de una producción deficiente de IFN-I en pacientes con COVID-19 severo<sup>37</sup>.

De manera paralela, el perfil inmunológico de células mononucleares en sangre periférica asoció la gravedad clínica y alta viremia con la expresión exacerbada de IFN-I y citoquinas proinflamatorias<sup>37,39</sup>. Un ensayo clínico llevado a cabo en pacientes con COVID-19 grave reportó que los pacientes con ausencia sostenida de IFN-I presentaron una mayor carga viral al momento del diagnóstico, una peor evolución y requirieron una estancia hospitalaria más prolongada<sup>40</sup>.

Otro ensayo, llevado a cabo en una cohorte de 101 pacientes con sintomatología de infección por COVID-19 con diferentes grados de severidad, evaluó el perfil inmunológico en modelos *in vitro* al estimular TLR7 y TLR8, que reproducen una infección viral mediante la activación del sistema inmune innato y producción de IFN-I. También cuantificaron la producción de IFN-I y la respuesta adaptativa al estimular los linfocitos

T por un anti-CD3, y observaron que en pacientes con COVID-19 moderado y grave las células innatas producen menos IFN-I y en consecuencia las células NK producen menos IFN-II, lo que sugiere que una respuesta desregulada de IFN mantiene la activación de los monocitos y macrófagos, y que los linfocitos T reguladores permanecen inactivos, lo que refuerza una respuesta exacerbada de citoquinas y conduce al desarrollo de complicaciones<sup>41</sup>.

Lucas *et al.* realizaron un estudio longitudinal en el que evaluaron el perfil inmunológico en 113 pacientes con COVID-19 moderado o grave, encontrando que los niveles de IFN- $\alpha$  eran más altos en pacientes severos en comparación con los que tenían enfermedad moderada, por otra parte, IFN- $\lambda$  aumentó durante la primera semana del inicio de los síntomas en los pacientes que requirieron atención en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y se mantuvo elevado en las fases posteriores, esto acompañado de una mayor inducción de citoquinas proinflamatorias como IL-1 $\beta$ , IL-18 e IL-6. Además, IFN $\alpha$ , IFN $\lambda$  y quimiocinas asociadas al reclutamiento y supervivencia de monocitos y células T, como IL-2, IL-16, IL-1, CCL-1, CLL-2, se elevaron en etapas tempranas de la enfermedad para los pacientes con desenlace fatal<sup>36</sup>.

Factores demográficos como la edad también se han relacionado con la producción deficiente de IFN<sup>42,43</sup>. Las células dendríticas plasmáticas (por sus siglas en inglés: PDC) son las productoras de IFN-I más abundantes y eficientes, sin embargo, la respuesta de las PDC durante las infecciones virales se ve significativamente reducida por el envejecimiento, lo que se ha relacionado con una menor expresión, fosforilación y translocación de IRF7<sup>43</sup>. De igual forma, se ha evidenciado una menor citotoxicidad de células NK inducidas por INF-I en modelos animales envejecidos<sup>44</sup>.

Por otra parte, se ha observado una respuesta inmune inadecuada de personas con obesidad frente a las infecciones virales relacionada con respuestas alteradas y dañadas de IFN- $\alpha$  e IFN- $\beta$ . Al estudiar la expresión de estos interferones y la respuesta proinflamatoria inducida por ligandos del receptor tipo TLR en células mononucleares de sangre periférica de sujetos obesos se reportó una capacidad disminuida para la producción de IFN- $\alpha$  e IFN- $\beta$ , con un incremento en los niveles basales de citoquinas proinflamatorias como IL-6<sup>45,46</sup>.

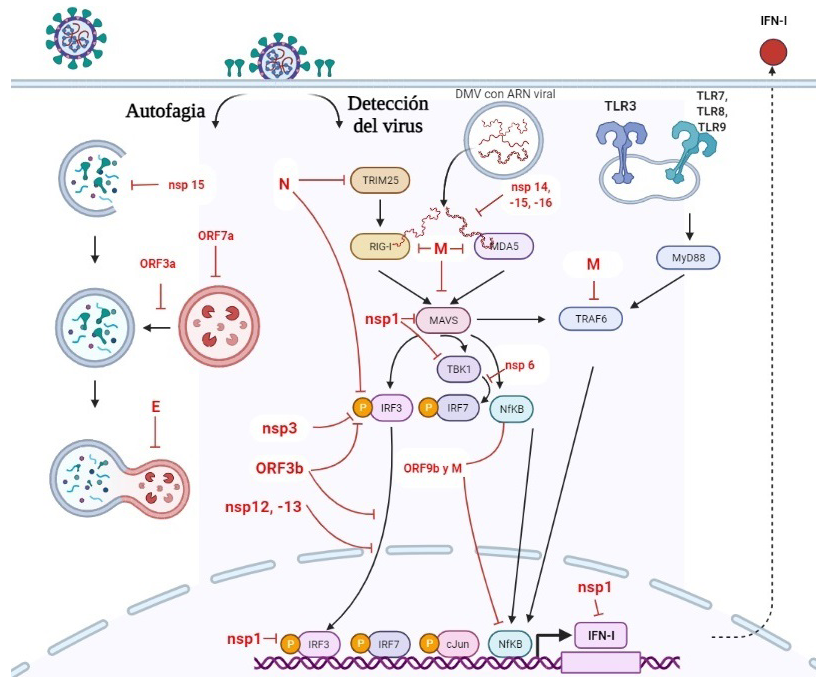
### Evasión de la respuesta inmune innata

Los Coronavirus han desarrollado diversas estrategias para evadir la detección por parte del sistema inmune innato y permitir una replicación robusta y generalizada

de su genoma<sup>47</sup>. La información recopilada de los estudios de otros coronavirus, especialmente el SARS-CoV y el MERS, ha demostrado que muchas de las proteínas no estructurales, estructurales y accesorias interfieren con elementos de la vía del IFN, y evitan una respuesta inmune innata eficaz<sup>48</sup>.

Recientemente, se ha demostrado que las proteínas del SARS-CoV-2 colaboran entre sí para contrarrestar las respuestas inmunitarias antivirales<sup>49</sup>. SARS-CoV-2 ha desarrollado estrategias para inhibir los pasos en la vía que conduce a la producción de IFN tipo I / III<sup>47</sup>. La proteína ORF6 se ha identificado en varios estudios como un potente inhibidor de IFN- $\beta$  al impedir la translocación nuclear de STAT1, adicionalmente se ha reportado junto a ORF8 como inhibidor de la transcripción de promotores ISRE<sup>50</sup>. Así mismo, las proteínas Nsp1 y Nsp14 se identificaron como supresores de IFN, al inhibir la inducción de un promotor ISRE<sup>51</sup> (**Figura 3**).

Por otra parte, el SARS-CoV-2 también puede contrarrestar la autofagia a través de diferentes proteínas, por ejemplo, Nsp14 se dirige al receptor de IFN-I y activa la degradación lisosomal; ORF3a evita la fusión de autofagosomas y lisosomas; y ORF7a interfiere con la acidificación del autofagosoma<sup>49</sup> (**Figura 2**).



**Figura 2.** Pasos de las vías de la respuesta inmune innata que potencialmente pueden ser suprimidas por las proteínas de SARS-CoV-2: degradación lisosomal, fusión de autofagosomas y lisosomas, acidificación del autofagosoma, fosforilación de proteínas y translocación nuclear en la vía de producción de IFN-I. DMV: Vesículas de doble membrana. Fuente: elaboración propia.



Otras proteínas como Nsp1, Nsp12 y la proteína M participan como inhibidores de la vía MAVS, que finalmente conlleva a la inhibición de IFN- $\beta$ ; Nsp3 inhibe la señalización de IRF3 a través de actividad proteasa similar a la papaína; Nsp6 antagoniza la fosforilación de TBK1 de IRF3 e inhibe la fosforilación de STAT1; y Nsp13 inhibe la producción de IFN- $\beta$ , al inhibir la translocación nuclear de IRF3<sup>4,51</sup> (Figura 2 y 3).

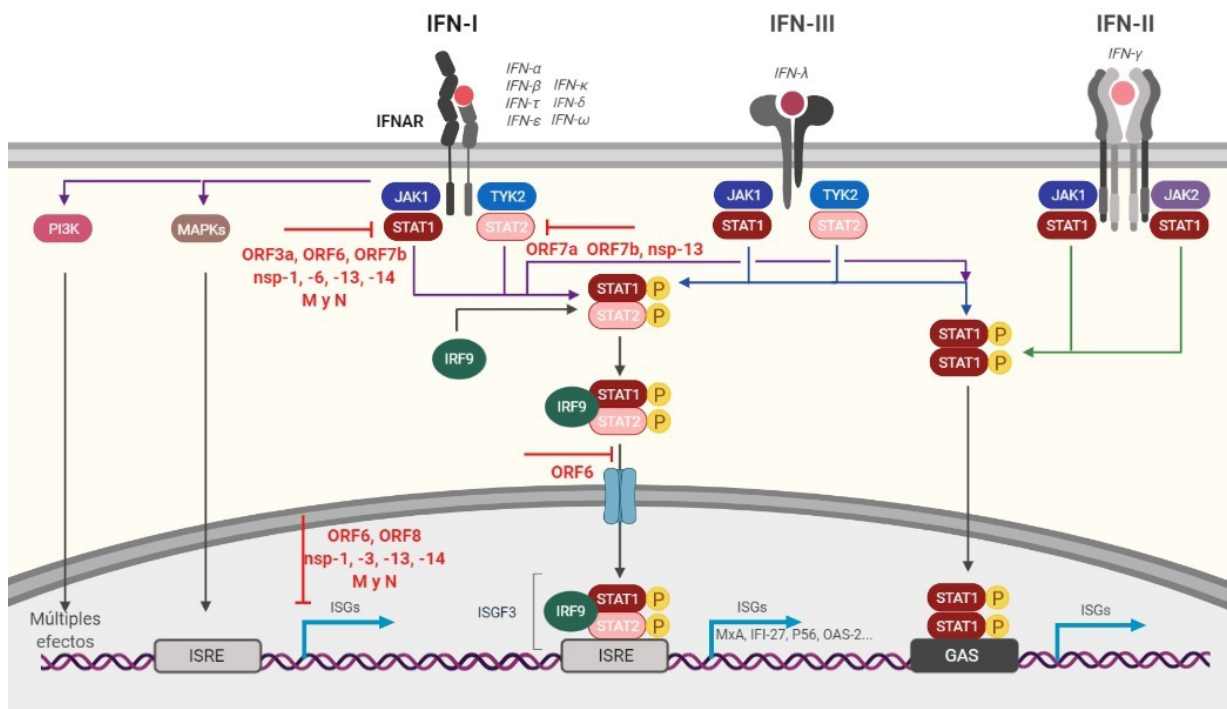
Generalmente, las funciones de las proteínas de los coronavirus tienden a conservarse evolutivamente, no obstante, se ha encontrado que Nsp15 de SARS-CoV-2 no es tan eficiente al momento de antagonizar la señalización de IFN, como sí ocurre con los ortólogos de RaTG13-CoV y SARS-CoV-1<sup>49</sup>.

En este sentido, también se ha evidenciado que las proteínas del SARS-CoV-2 contrarrestan el proceso de autofagia y los IFN-I de una manera más eficiente que los IFN-II o III. Además, se ha confirmado que SARS-CoV-2 es vulnerable a la acción de los IFN- $\gamma$  y - $\lambda$ 1.

Estos hallazgos se deben tener en cuenta para desarrollar enfoques antivirales más seguros y eficaces<sup>49</sup>.

Además de las estrategias para inhibir la respuesta de IFN, los coronavirus también han desarrollado mecanismos de evasión del reconocimiento de los PRR, entre estos, la deficiencia de citosina-fosfato-guanosina (por sus siglas en inglés: CpG), evadiendo así el reconocimiento por parte de la proteína antiviral de dedos de Zinc (por sus siglas en inglés: ZAP)<sup>52</sup>.

Otra estrategia para proteger el ARN y evitar el reconocimiento por parte de PRR citosólicos es la protección del extremo 5' con una estructura tipo caperuza generada por su propia maquinaria de cobertura Nsp10, Nsp13, Nsp14 y Nsp16<sup>53</sup>. SARS-CoV-2 también protege el ARN viral y las proteínas generadas durante la replicación a través de orgánulos de replicación, los cuales son vesículas de doble membrana que comunican directamente con el retículo endoplasmático y aparato de Golgi para proteger el virus durante la maduración<sup>56</sup>.



**Figura 3.** Pasos que se pueden inhibir por la acción de las proteínas de SARS-CoV-2 en las vías de señalización de los receptores de IFN-I, -II y -III que conducen a una amplia gama de efectos biológicos. STAT1 junto con STAT2 y el IRF9 forman el complejo de señalización ISGF3, el cual se une a los elementos de respuesta ISRE en los promotores de los genes e induce una gran cantidad de genes ISG. Los IFN tipo I también pueden señalizar a través de homodímeros de STAT1 u otras vías de señalización independientes de Janus quinasa (JAK) y STAT: las proteínas quinasas activadas por mitógeno (MAPK) y la ruta de fosfoinositol 3-quinasa (PI3K). Fuente: elaboración propia.

### Tormenta de citocinas

Las citoquinas son moléculas de señalización que presentan un papel importante en la reprogramación del metabolismo celular del huésped necesario para generar una actividad antiviral eficaz, esto a través de la interacción con receptores en superficie celular, generando señales reguladoras que especifican, amplifican y resuelven la respuesta inmunitaria, sin embargo, en niveles suficientemente elevados, las citocinas pueden tener actividad sistémica, y afectar diferentes procesos fisiológicos<sup>57,58</sup>.

La tormenta de citocinas hace referencia a la sobreproducción de citocinas inflamatorias, que a su vez impulsan una retroalimentación positiva sobre otras células inmunes, promoviendo el proceso inflamatorio que inicia a nivel localizado y que posteriormente se extiende por todo el organismo a través de la circulación sistémica, esto causa edema y disminución de la perfusión tisular, lo que conlleva finalmente a un gasto en la función orgánica, que en ocasiones no puede ser reparado y provoca una disfunción orgánica persistente<sup>59,60</sup>.

El reporte de niveles elevados de citoquinas séricas y la infiltración de células inflamatorias en personas infectadas con SARS-CoV y MERS-CoV se relacionó con la presencia de complicaciones en el desarrollo de la enfermedad y la consecuente mortalidad<sup>61</sup>. El virus SARS-CoV-2 ha mostrado un modelo de infección y curso natural de la enfermedad similar a los anteriores coronavirus, se han reportado complicaciones como lesión pulmonar aguda (LPA), síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS)<sup>62-64</sup>.

La LPA es una consecuencia común de la tormenta de citoquinas por SARS-CoV-2 y se caracteriza por un infiltrado inflamatorio mononuclear y neutrofilico agudo, exudado proteico, seguido de una fase fibroproliferativa crónica marcada por el depósito progresivo de colágeno en el pulmón, engrosamiento de las paredes alveolares y formación de membranas hialinas, que pueden progresar a un SDRA y en algunos casos la muerte<sup>62</sup>. Entre las principales citocinas involucradas se encuentran las ILs, los IFNs, el TNF, los factores estimulantes de colonias (LCR), la familia de las quimiocinas, los factores de crecimiento (GF), entre otros<sup>62</sup>.

Múltiples estudios han caracterizado los componentes de la tormenta de citoquinas en pacientes con COVID-19 grave, y reportado la participación de IL-1,

-6, -8, -10, -17,-12, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) y proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1)<sup>65</sup>. Un análisis de citocinas y quimiocinas plasmáticas realizado en 41 pacientes con COVID-19 reveló concentraciones plasmáticas iniciales de IL1B, IL1RA, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, G-CSF, GM-CSF, IFN $\gamma$ , IP10, MCP1, MIP1A, MIP1B, PDGF, TNF- $\alpha$  más altas en comparación con adultos sanos, así mismo, los niveles de las citocinas IL-2, IL-7, IL-10, G-CSF, IP10, MCP1, MIP1A y TNF- $\alpha$  fueron más altas en los pacientes que estaban en UCI en comparación con aquellos que no estaban<sup>64</sup>.

De acuerdo con Diao *et al.* los individuos infectados con SARS-CoV-2 presentan niveles elevados de IL-6, IL-10 y TNF $\alpha$  durante la enfermedad, pero estos disminuyen durante la recuperación, por su parte, los pacientes graves que requieren Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) para su atención, tienen niveles significativamente más elevados de estas citocinas y una menor concentración de linfocitos T CD4+ CD8+ y células Natural Killer (NK), sin embargo, estos linfocitos se encuentran hiperactivados y las células T CD8+ contienen una mayor concentración de gránulos tóxicos como perforinas y granulolisinas<sup>57</sup>.

Esto concuerda con los hallazgos obtenidos por Chen *et al.* al comparar el perfil inmunológico entre pacientes con COVID-19 severo y moderado, encontrando una sobreproducción de citocinas IL-6, IL-10, receptor soluble de IL-2 (IL-2R) y TNF- $\alpha$ , que se presume son producidas por macrófagos altamente inflamatorios que hacen parte de la tormenta de citoquinas, de igual forma, los recuentos de linfocitos T CD4+ y CD8+ disminuyeron significativamente en los casos de COVID-19 grave con una menor expresión de IFN- $\gamma$  en las células T CD4+<sup>66</sup>.

Estudios patológicos en pulmones de pacientes con COVID-19 han mostrado infiltraciones de células Th17 y alta citotoxicidad de las células T CD8+ que no ejercen una función normal y que expresan al alza marcadores de agotamiento celular como NKG2D, los cuales vuelven a la normalidad durante la recuperación o convalecencia<sup>67,68</sup>.

La linfopenia reportada en pacientes con SARS-CoV-2 se ha relacionado con la capacidad que tiene el virus de activar la vía de señalización de apoptosis en los linfocitos. Así mismo, se ha demostrado que el virus infecta macrófagos CD169+ en bazo y ganglios

linfáticos provocando daño linfoide, a su vez, los macrófagos expresan a la alta receptores de muerte celular tipo Fas que interaccionan con su ligando FasL, activando la cascada de muerte celular inducida por activación<sup>69</sup>. Paralelamente, se ha considerado el papel de las citocinas proinflamatorias como el TNF- $\alpha$  e IL-6 en la inducción de deficiencia de linfocitos<sup>70</sup>.

### Tratamientos con interferón

La activación subóptima de la respuesta inmune innata, principalmente la producción deficiente o retardada de IFN-I, representa un determinante en la patogénesis de COVID-19<sup>71,72</sup>. Adicionalmente, se ha evidenciado que SARS-CoV-2 es más susceptible a la acción de los IFN-I en modelos *in vitro* en comparación con el SARS-CoV-1<sup>73</sup>. Lo anterior pone de manifiesto el potencial de la intervención terapéutica con IFN-I para el tratamiento de esta enfermedad (**Figura 1C**).

Un factor limitante a la hora de evaluar la eficacia de IFN-I frente a SARS-CoV-2 ha sido la falta de un modelo animal adecuado. Sun *et al.* sensibilizaron ratones con un adenovirus de replicación deficiente que expresaba ACE2 (Ad5-hACE2), con el fin de evaluar diferentes intervenciones para el tratamiento de COVID-19, entre estas, IFN-I. Para esto, infectaron ratones IFNAR1 KO y ratones tratados con un inductor potente de IFN-I (Poly I:C) con SARS-CoV-2, y encontraron que los ratones pretratados con el inductor presentaron una disminución significativa de la enfermedad clínica que se relacionó directamente con un aclaramiento viral más rápido<sup>74</sup>.

Hasta el momento se han llevado a cabo múltiples estudios clínicos en los cuales se evalúa la eficacia y seguridad de subtipos de IFN-I a través de diferentes vías de administración<sup>75-82</sup>.

El IFN- $\alpha$ 1b administrado por gotas nasales durante 28 días se evaluó como tratamiento preventivo ante la infección por SARS-CoV-2 en personal médico sano en el hospital de la ciudad de Shiyan, provincia de Hubei, se reportó ausencia de infección sintomática por SARS-CoV-2 o efectos adversos, mientras que los hospitales comparables tenían una tasa de infección de ~ 10 %. Este ensayo ofrece un primer acercamiento a la efectividad que puede tener la profilaxis con IFN- $\alpha$ 1b intranasal<sup>75</sup>.

Por otra parte, un estudio exploratorio llevado a cabo en 77 pacientes internados por COVID-19 en Wuhan Union Hospital, evaluó la eficacia del tratamiento con

Arbidol nebulizado (antiviral de amplio espectro) y de IFN- $\alpha$ 2b con y sin Arbidol. Los resultados demostraron que la terapia que incluía IFN- $\alpha$ 2b acortó el tiempo de detección viral en el tracto respiratorio superior y redujo la concentración de marcadores de inflamación aguda como IL-6 y proteína C reactiva<sup>76</sup>.

Un estudio de fase 2 llevado a cabo en la India evaluó la eficacia y seguridad de una dosis única de interferón alfa-2b pegilado (PEG IFN- $\alpha$ 2b) en pacientes con COVID 19 moderado, en este reportó que la dosis de PEG IFN- $\alpha$ 2b junto con el estándar de atención mejora significativamente el estado clínico del paciente en comparación con aquellos que solo recibieron SOC, de igual forma, el aclaramiento viral inducido por PEG IFN- $\alpha$ 2b fue más rápido, con un mayor porcentaje de pacientes con RT-PCR negativa al día 7 y 14<sup>77</sup>.

Asimismo, Wang *et al.* estudiaron la asociación entre el uso IFN- $\alpha$ 2b y el momento de inicio de la terapia con los resultados clínicos en pacientes con COVID-19 en un estudio retrospectivo de 446 pacientes en Hubei, China, y encontraron una asociación entre la administración temprana de IFN- $\alpha$ 2b con la reducción de la mortalidad hospitalaria, mientras que el IFN- $\alpha$ 2b tardío se asoció con un retraso en la recuperación<sup>78</sup>.

Dado que el IFN- $\beta$  actualmente es usado para tratar infecciones virales respiratorias, presenta pocos efectos adversos y una mayor eficacia antiviral que IFN- $\alpha$ , representa una opción de tratamiento de interés para COVID-19, por lo que se ha estudiado su efecto por vía subcutánea e inhalatoria en COVID-19 agudo y grave<sup>79</sup>. Monfared *et al.* reportaron que el tratamiento con IFN- $\beta$  tres veces por semana vía subcutánea en pacientes con enfermedad grave mejoró significativamente la tasa de alta hospitalaria en el día 14, adicionalmente generó una reducción significativa de la mortalidad a los 28 días, cabe resaltar que la tasa de supervivencia fue mayor cuando los pacientes recibieron el tratamiento en la fase temprana de la enfermedad<sup>80</sup>.

Por otro lado, un ensayo clínico abierto, aleatorizado, llevado a cabo en 127 pacientes con COVID-19 agudo evaluó el tratamiento combinado durante 14 días de tres antirretrovirales (lopinavir, ritonavir, ribavirina) y tres dosis de 8 millones de unidades internacionales de IFN- $\beta$ 1b en días alternos, tomando como grupo control aquellos que recibieron la combinación de los antirretrovirales sin interferón. En este ensayo, los pacientes tratados con la combinación que incluía IFN- $\beta$ 1b tuvieron una reducción en la positividad de la RT-PCR realizada a partir de muestra nasofaríngea y otras



muestras clínicas. Adicionalmente, la concentración de IL-6 fue significativamente menor, esta reducción en la carga viral se asoció con una mejoría clínica y reducción de la estancia hospitalaria<sup>81</sup>.

Finalmente, un estudio clínico reciente desarrollado por Synairgen en Reino Unido anunció que el tratamiento con IFN- $\beta$  inhalado reduce en un 79 % la probabilidad de desarrollar COVID-19 grave en comparación con el tratamiento placebo. Además, los pacientes con COVID-19 que reciben IFN- $\beta$  nebulizado tienen más del doble de probabilidades de recuperarse<sup>82</sup>.

### Perspectivas Futuras

Actualmente se ha generado un interés creciente en el estudio de los IFN-III para el desarrollo de terapias antivirales, al tener la capacidad de activar la vía de señalización JAK-STAT de la misma manera que los IFN-I. Adicionalmente, estudios en modelos animales sugieren que el IFN- $\lambda$  puede mejorar el curso de las infecciones virales respiratorias, por lo cual la OMS ha incluido el IFN- $\lambda$  pegilado en sus análisis de posibles tratamientos para COVID-19<sup>83</sup>.

### Conclusiones

Se ha evidenciado que la carga viral de SARS-CoV-2 y la respuesta inmune del hospedero tienen implicaciones en la gravedad de COVID-19. El SARS-CoV-2 ha generado un repertorio de mecanismos complejos de patogenicidad a través de los cuales causa un impacto negativo en la respuesta inmune del hospedero, uno de estos es contrarrestar los IFN-I.

Los resultados reportados en los ensayos clínicos ponen en evidencia la eficacia de los IFN-I en el tratamiento contra COVID-19. Sus efectos en la aceleración del aclaramiento viral y en la reducción de la producción de citocinas proinflamatorias, hacen que se disminuya la probabilidad de desarrollar COVID-19 grave, acortan la estancia hospitalaria y son bien tolerados por los pacientes, puesto que no generan efectos adversos de preocupación.

Es importante continuar investigando las bases moleculares de las funciones de los IFNs en la patogénesis mediada por SARS-CoV-2, ya que proporcionan información valiosa sobre posibles blancos moleculares que a futuro podrían ser útiles en la creación de terapias más efectivas que puedan bloquear procesos específicos y claves para la infección, la gravedad de la enfermedad y la propagación de SARS-CoV-2.

### Referencias

1. Comisión Municipal de Salud de Wuhan. Informe de la Comisión Provincial de Salud de Hubei sobre la neumonía causada por una nueva infección por coronavirus. 2020 Jan 24 [cited 2022 Aug 24]; Disponible en: [http://wjw.wuhan.gov.cn/ztzl\\_28/fk/yqtb/202004/t20200430\\_1196676.shtml](http://wjw.wuhan.gov.cn/ztzl_28/fk/yqtb/202004/t20200430_1196676.shtml)
2. who.int [Internet]. Geneva: World Health Organization; c2020 [cited 2020 Mar 15]. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. Available from: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)
3. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Brote de enfermedad por coronavirus (COVID-19) [cited 2022 Aug 02]. Available from: <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019>
4. Lowery SA, Sariol A, Perlman S. Innate immune and inflammatory responses to SARS-CoV-2: Implications for COVID-19. *Cell Host Microbe*. 2021; 29(7): 1052–1062. doi: [10.1016/j.chom.2021.05.004](https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.05.004)
5. Que Y, Hu C, Wan K, Hu P, Wang R, Luo J, et al. Cytokine release syndrome in COVID-19: a major mechanism of morbidity and mortality. *Int Rev Immunol*. 2021; 22: 1-14. doi: [10.1080/08830185.2021.1884248](https://doi.org/10.1080/08830185.2021.1884248)
6. Bethesda: National Institute of Health; c2020. Clinical Spectrum of SARS-CoV-2 Infection. COVID-19 Treatment Guidelines. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum/>
7. Sousa CP, Brites C. Immune response in SARS-CoV-2 infection: the role of interferons type I and type III. *Brazilian J Infect Dis*. 2020; 24(5): 428-433. doi: [10.1016/j.bjid.2020.07.011](https://doi.org/10.1016/j.bjid.2020.07.011)
8. Law H, Cheung CY, Ng HY, Sia SF, Chan YO, Luk W, et al. Chemokine up-regulation in SARS-coronavirus-infected, monocyte-derived human dendritic cells. *Blood*. 2005; 106(7): 2366–2374. doi: [10.1182/blood-2004-10-4166](https://doi.org/10.1182/blood-2004-10-4166)
9. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020; 579(7798): 270–273. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
10. Streicher F, Jouvenet N. Stimulation of innate immunity by host and viral RNAs. *Trends Immunol*. 2019; 40(12): 1134–1148. doi: [10.1016/j.it.2019.10.009](https://doi.org/10.1016/j.it.2019.10.009)
11. Pestka S. The interferons: 50 years after their

- discovery, there is much more to learn. *J Biol Chem.* 2007; 282(28): 20047–20051. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.R700004200>
12. Ank N, West H, Paludan SR. IFN- $\lambda$ : Novel antiviral cytokines. *J Interf Cytokine Res.* 2006; 26(6): 373–379. <https://doi.org/10.1089/jir.2006.26.373>
  13. Vilček J. Novel interferons. *Nat Immunol.* 2003; 4(1): 8–9. <https://doi.org/10.1038/ni0103-8>
  14. Lee AJ, Ashkar AA. The dual nature of type I and type II interferons. *Front Immunol.* 2018 ; 9: 2061. doi: [10.3389/fimmu.2018.02061](https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02061)
  15. Schroder K, Hertzog PJ, Ravasi T, Hume DA. Interferon- $\gamma$ : an overview of signals, mechanisms and functions. *J Leukoc Biol.* 2004; 75(2): 163–189. doi: <https://doi.org/10.1189/jlb.0603252>
  16. Lazear HM, Schoggins JW, Diamond MS. Shared and Distinct Functions of Type I and Type III Interferons. *Immunity.* 2019; 50(4): 907–923. doi: [10.1016/j.immuni.2019.03.025](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.025)
  17. Chow KT, Jr MG, Loo Y-M. RIG-I and Other RNA Sensors in Antiviral Immunity. *Annu Rev Immunol.* 2018; 36: 667–694. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-042617-053309>
  18. Takeuchi O, Akira S. Pattern Recognition receptors and inflammation. *Cell.* 2010; 140(6): 805–820. doi: [10.1016/j.cell.2010.01.022](https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.022)
  19. Kell AM, Gale M. RIG-I in RNA virus recognition. *Virology.* 2015; 479–480:110–21. doi: [10.1016/j.virol.2015.02.017](https://doi.org/10.1016/j.virol.2015.02.017)
  20. Ivashkiv LB, Donlin LT. Regulation of type I interferon responses. *Nat Rev Immunol.* 2014; 14(1): 36–49. doi: <https://doi.org/10.1038/nri3581>
  21. Wells AI, Coyne CB. Type III interferons in antiviral defenses at barrier surfaces. *Trends Immunol.* 2018; 39(10): 848–58. doi: [10.1016/j.it.2018.08.008](https://doi.org/10.1016/j.it.2018.08.008)
  22. Schindler C, Levy DE, Decker T. JAK-STAT Signaling: From interferons to cytokines. *J Biol Chem.* 2007; 282(28): 20059–20063. doi: [10.1074/jbc.R700016200](https://doi.org/10.1074/jbc.R700016200)
  23. Schoggins JW, Wilson SJ, Panis M, Murphy MY, Jones CT, Bieniasz P, et al. A diverse array of gene products are effectors of the type I interferon antiviral response. *Nature.* 2011; 472(7344): 481–485. doi: [10.1038/nature09907](https://doi.org/10.1038/nature09907)
  24. McNab F, Mayer-Barber K, Sher A, Wack A, O’Garra A. Type I interferons in infectious disease. *Nat Rev Immunol.* 2015; 15(2): 87–103. doi: <https://doi.org/10.1038/nri3787>
  25. Johnson TR, Mertz SE, Gitiban N, Hammond S, LeGallo R, Durbin RK, et al. Role for innate IFNs in determining respiratory syncytial virus immunopathology. *J Immunol.* 2005; 174(11): 7234–741. doi: [10.4049/jimmunol.174.11.7234](https://doi.org/10.4049/jimmunol.174.11.7234)
  26. Dai J, Megjugorac NJ, Gallagher GE, Yu RYL, Gallagher G. IFN- $\lambda$ 1 (IL-29) inhibits GATA3 expression and suppresses Th2 responses in human naive and memory T cells. *Blood.* 2009; 113(23): 5829–5838. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2008-09-179507>
  27. Dandekar AA, Perlman S. Immunopathogenesis of coronavirus infections: implications for SARS. *Nat Rev Immunol* 2005; 5(12): 917–927. <https://doi.org/10.1038/nri1732>
  28. Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, Mack M, Zhao J, Meyerholz DK, et al. Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice. *Cell Host Microbe.* 2016; 19(2): 181–193. doi: [10.1016/j.chom.2016.01.007](https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.01.007)
  29. Channappanavar R, Fehr AR, Zheng J, Wohlford-Lenane C, Abrahante JE, Mack M, et al. IFN-I response timing relative to virus replication determines MERS coronavirus infection outcomes. *J Clin Invest.* 2019; 129(9): 3625–3639. <https://doi.org/10.1172/JCI126363>
  30. Arabi YM, Asiri AY, Assiri AM, Balkhy HH, Al Bshabshe A, Al Jeraisy M, et al. Interferon Beta-1b and lopinavir–ritonavir for Middle East respiratory syndrome. 2020; 383(17): 1645–1656. doi: [10.1056/NEJMoa2015294](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015294)
  31. Katsura H, Sontake V, Tata A, Kobayashi Y, Edwards CE, Heaton BE, et al. Human lung stem cell-based alveolospheres provide insights into SARS-CoV-2-mediated interferon responses and pneumocyte dysfunction. *Cell Stem Cell.* 2020; 27(6): 890–904. e8. doi: [10.1016/j.stem.2020.10.005](https://doi.org/10.1016/j.stem.2020.10.005)
  32. Galani I-E, Rovina N, Lampropoulou V, Triantafyllia V, Manioudaki M, Pavlos E, et al. Untuned antiviral immunity in COVID-19 revealed by temporal type I/III interferon patterns and flu comparison. *Nat Immunol.* 2020; 22(1): 32–40. doi: [10.1038/s41590-020-00840-x](https://doi.org/10.1038/s41590-020-00840-x)
  33. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann HH, Zhang Y, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science* (80- ). 2020; 370(6515): eabd4585. doi: [10.1126/science.abd4585](https://doi.org/10.1126/science.abd4585)
  34. Pairo-Castineira E, Clohisey S, Klaric L, Bretherick AD, Rawlik K, Pasko D, et al. Genetic mechanisms of critical illness in COVID-19. *Nature.* 2020; 591(7848): 92–98. doi: [10.1038/s41586-020-03065-y](https://doi.org/10.1038/s41586-020-03065-y)
  35. Zhang Q, Liu Z, Moncada-Velez M, Chen J, Ogishi M, Bigio B, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science.* 2020; 23; 370(6515). doi:

- 10.1126/science.abd4570
36. Lucas C, Wong P, Klein J, Castro TBR, Silva J, Sundaram M, et al. Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. *Nat* 2020; 584(7821): 463–469. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2588-y>
37. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Smith N, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*. 2020 Aug 7;369(6504):718-24. doi: [10.1126/science.abc6027](https://doi.org/10.1126/science.abc6027)
38. van der Made CI, Simons A, Schuurs-Hoeijmakers J, Heuvel G van den, Mantere T, Kersten S, et al. Presence of genetic variants among young men with severe COVID-19. *JAMA*. 2020; 324(7): 663–673. doi:[10.1001/jama.2020.13719](https://doi.org/10.1001/jama.2020.13719)
39. Wei L, Wang W, Chen D, Xu B. Dysregulation of the immune response affects the outcome of critical COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020; 92(11): 2768–2776. doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.26181>
40. Trouillet-Assant S, Viel S, Gaymard A, Pons S, Richard J-C, Perret M, et al. Type I IFN immunoprofiling in COVID-19 patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2020; 146(1): 206–208.e2. doi: [10.1016/j.jaci.2020.04.029](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.029)
41. Ruetsch C, Brglez V, Crémoni M, Zorzi K, Fernandez C, Boyer-Suavet S, et al. Functional exhaustion of type i and ii interferons production in severe COVID-19 patients. *Front Med*. 2021; 1106. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.603961>
42. Abb J, Abb H, Deinhardt F. Age-related decline of human interferon alpha and interferon gamma production. *Blut*. 1984; 48(5): 285–289. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00320399>
43. Stout-Delgado HW, Yang X, Walker WE, Tesar BM, Goldstein DR. Aging Impairs Interferon Regulatory Factor 7 Upregulation in Plasmacytoid DCs during TLR9 Activation. *J Immunol*. 2008; 181(10): 6747. doi: [10.4049/jimmunol.181.10.6747](https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.10.6747)
44. Beli E, Clinthorne JF, Duriancik DM, Hwang Ii, Kim S, Gardner EM. Natural killer cell function is altered during the primary response of aged mice to influenza infection. *Mech Ageing Dev*. 2011; 132(10): 503. doi: [10.1016/j.mad.2011.08.005](https://doi.org/10.1016/j.mad.2011.08.005)
45. Schreiber G. The Role of Type I Interferons in the Pathogenesis and Treatment of COVID-19. *Front Immunol*. 2020; 11: 595739. doi: [10.3389/fimmu.2020.595739](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.595739)
46. Teran-Cabanillas E, Montalvo-Corral M, Caire-Juvera G, Moya-Camarena SY, Hernández J. Decreased interferon- $\alpha$  and interferon- $\beta$  production in obesity and expression of suppressor of cytokine signaling. *Nutrition*. 2013; 29(1): 207–212. doi: [10.1016/j.nut.2012.04.019](https://doi.org/10.1016/j.nut.2012.04.019)
47. Lei X, Dong X, Ma R, Wang W, Xiao X, Tian Z, et al. Activation and evasion of type I interferon responses by SARS-CoV-2. *Nat Commun*. 2020; 11(1): 3810. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17665-9>
48. Yuan S, Balaji S, Lomakin IB, Xiong Y. Coronavirus Nsp1: Immune response suppression and protein expression inhibition. *Front Microbiol*. 2021; 12: 752214. doi: [10.3389/fmicb.2021.752214](https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.752214)
49. Hayn M, Hirschenberger M, Koepke L, Nchioua R, Straub JH, Klute S, et al. Systematic functional analysis of SARS-CoV-2 proteins uncovers viral innate immune antagonists and remaining vulnerabilities. *Cell Rep* [Internet]. 2021 May 18;35(7). Available from: <http://www.cell.com/article/S2211124721004654/fulltext>.
50. Li JY, Liao CH, Wang Q, Tan YJ, Luo R, Qiu Y, et al. The ORF6, ORF8 and nucleocapsid proteins of SARS-CoV-2 inhibit type I interferon signaling pathway. *Virus Res*. 2020; 286. doi: [10.1016/j.virusres.2020.198074](https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198074)
51. Yuen CK, Lam JY, Wong WM, Mak LF, Wang X, Chu H, et al. SARS-CoV-2 nsp13, nsp14, nsp15 and orf6 function as potent interferon antagonists. 2020; 9(1): 1418–1428. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1780953>
52. Xia X. Extreme genomic CpG Deficiency in SARS-CoV-2 and evasion of host antiviral defense. *Mol Biol Evol*. 2020; 37(9): 2699–2705. doi: <https://doi.org/10.1093/molbev/msaa094>
53. Ivanov KA, Ziebuhr J. Human Coronavirus 229E nonstructural protein 13: characterization of duplex-unwinding, nucleoside triphosphatase, and RNA 5'-triphosphatase activities. *J Virol*. 2004; 78(14): 7833–7838. doi: <https://doi.org/10.1128/JVI.78.14.7833-7838.2004>
54. Chen Y, Cai H, Pan J, Xiang N, Tien P, Ahola T, et al. Functional screen reveals SARS coronavirus nonstructural protein nsp14 as a novel cap N7 methyltransferase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009; 106(9): 3484–3489. doi: [10.1073/pnas.0808790106](https://doi.org/10.1073/pnas.0808790106)
55. Chen Y, Su C, Ke M, Jin X, Xu L, Zhang Z, et al. Biochemical and Structural Insights into the Mechanisms of SARS Coronavirus RNA Ribose 2'-O-Methylation by nsp16/nsp10 Protein Complex. *PLOS Pathog*. 2011; 7(10): e1002294. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002294>
56. Angelini MM, Akhlaghpour M, Neuman BW, Buchmeier MJ. Severe acute respiratory syndrome coronavirus nonstructural proteins 3, 4, and 6 induce double-membrane vesicles. *MBio*. 2013; 4(4): e00524-13. doi:[10.1128/mBio.00524-13](https://doi.org/10.1128/mBio.00524-13)

57. Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. Reduction and functional exhaustion of t cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol.* 2020; 827. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00827>
58. Turner MD, Nedjai B, Hurst T, Pennington DJ. Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease. *Biochim Biophys Acta.* 2014; 1843(11): 2563–2582. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2014.05.014>
59. Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, Farrar J, Martin TR, Katze MG. Into the eye of the cytokine storm. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2012; 76(1): 16–32. doi: <https://doi.org/10.1128/MMBR.05015-11>
60. Song P, Li W, Xie J, Hou Y, You C. Cytokine storm induced by SARS-CoV-2. *Clin Chim Acta.* 2020; 509: 280–287. doi: [10.1016/j.cca.2020.06.017](https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.06.017)
61. Mangalmurti N, Hunter CA. Cytokine storms: Understanding COVID-19. *Immunity.* 2020; 53(1): 19–25. doi: [10.1016/j.immuni.2020.06.017](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.06.017)
62. Ding Y, Wang H, Shen H, Li Z, Geng J, Han H, et al. The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a report from China. *J Pathol.* 2003; 200(3):282–289. doi: <https://doi.org/10.1002/path.1440>
63. Peña López BO, Rincón Orozco B, Castillo León JJ. SARS-CoV-2: generalidades bioquímicas y métodos de diagnóstico. *Nova.* 2020; 18(35): 11–33. doi: <https://doi.org/10.22490/24629448.4183>
64. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395(10223): 497–506. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
65. Yang L, Xie X, Tu Z, Fu J, Xu D, Zhou Y. The signal pathways and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Signal Transduct Target Ther* 2021; 6(1): 1–20. doi: <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00679-0>
66. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest.* 2020; 130(5): 2620–2629. doi: [10.1172/JCI137244](https://doi.org/10.1172/JCI137244)
67. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020; 8(4): 420–422. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
68. Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol* 2020 175. 2020; 17(5): 533–535. doi: [10.1038/s41423-020-0402-2](https://doi.org/10.1038/s41423-020-0402-2)
69. Feng Z, Diao B, Wang R, Wang G, Wang C, Tan Y, et al. The novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) directly decimates human spleens and lymph nodes. *medRxiv.* 2020; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.27.20045427>
70. Yuan-Chun L, Liang W-G, Chen F-W, Hsu J-H, Yang J-J, Chang M-S. IL-19 Induces production of IL-6 and TNF- $\alpha$  and results in cell apoptosis through TNF- $\alpha$ . *J Immunol.* 2002; 169(8): 4288–4297. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.169.8.4288>
71. Gao Y, Ding M, Dong X, Zhang J, Azkur AK, Azkur D, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy.* 2021; 76(2): 428–455. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14657>
72. Park A, Iwasaki A. type I and type III interferons – induction, signaling, evasion, and application to combat COVID-19. *Cell Host Microbe.* 2020; 27(6): 870–878. doi: [10.1016/j.chom.2020.05.008](https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.05.008)
73. Lokugamage KG, Hage A, Vries M de, Valero-Jimenez AM, Schindewolf C, Dittmann M, et al. Type I interferon susceptibility distinguishes SARS-CoV-2 from SARS-CoV. *J Virol.* 2020; 94(23). doi: [10.1128/JVI.01410-20](https://doi.org/10.1128/JVI.01410-20)
74. Sun J, Zhuang Z, Zheng J, Li K, Wong RL-Y, Liu D, et al. Generation of a broadly useful model for COVID-19 pathogenesis, vaccination, and treatment. *Cell.* 2020; 182(3): 734–743. e5. doi: [10.1016/j.cell.2020.06.010](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.010)
75. Meng Z, Wang T, Chen L, Chen X, Li L, Qin X, et al. The effect of recombinant human interferon alpha nasal drops to prevent COVID-19 pneumonia for medical staff in an epidemic area. *Curr Top Med Chem.* 2021; 21(10): 920–927. doi: [10.2174/1568026621666210429083050](https://doi.org/10.2174/1568026621666210429083050)
76. Zhou Q, Chen V, Shannon CP, Wei X-S, Xiang X, Wang X, et al. Interferon- $\alpha$ 2b Treatment for COVID-19. *Front Immunol.* 2020; 11: 1061. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01061>
77. Pandit A, Bhalani N, Bhushan BLS, Koradia P, Gargiya S, Bhomia V, et al. Efficacy and safety of pegylated interferon alfa-2b in moderate COVID-19: A phase II, randomized, controlled, open-label study. *Int J Infect Dis.* 2021; 105: 516–521. doi: [10.1016/j.ijid.2021.03.015](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.03.015)
78. Wang N, Zhan Y, Zhu L, Hou Z, Liu F, Song P, et al. Retrospective multicenter cohort study shows early interferon therapy is associated with favorable clinical responses in COVID-19 patients. *Cell Host Microbe.* 2020; 28(3): 455–464.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.07.005>
79. Lee AC, Jeong Y, Lee S, Jang H, Zheng A, Kwon S, et al. Nasopharyngeal Type-I interferon for

- immediately available prophylaxis against emerging respiratory viral infections. *Front Immunol.* 2021; 12: 660298. doi: [10.3389/fimmu.2021.660298](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.660298)
80. Davoudi-Monfared E, Rahmani H, Khalili H, Hajiabdolbaghi M, Salehi M, Abbasian L, et al. A randomized clinical trial of the efficacy and safety of interferon  $\beta$ -1a in treatment of severe COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020; 64(9): e01061-20. doi: [10.1128/AAC.01061-20](https://doi.org/10.1128/AAC.01061-20)
81. Hung IFN, Lung KC, Tso EYK, Liu R, Chung TWH, Chu MY, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet.* 2020; 395(10238): 1695–1704. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31042-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31042-4)
82. Monk PD, Marsden RJ, Tear VJ, Brookes J, Batten TN, Mankowski M, et al. Safety and efficacy of inhaled nebulised interferon beta-1a (SNG001) for treatment of SARS-CoV-2 infection: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* 2021; 9(2): 196–206. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30511-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30511-7)
83. Feld JJ, Kandel C, Biondi MJ, Kozak RA, Zahoor MA, Lemieux C, et al. Peginterferon lambda for the treatment of outpatients with COVID-19: a phase 2, placebo-controlled randomised trial. *Lancet Respir Med.* 2021; 9(5) :498–510. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30566-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30566-X)