

مقاله مروری

مروری بر اینترفرون بتا از سلول تا استفاده درمانی در بالین

فاطمه حاجیلو^۱ (Pharm.D)، پویا یوسفلی^۲ (M.D)، مهنوش پاشایی^۳ (Ph.D)، کیمیا باقری^۴ (M.D)، بهادر باقری^۵ (Ph.D)*

۱- دانشکده داروسازی، واحد تهران پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۲- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

۳- گروه ایمنولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۴- بیمارستان جرج البوت، خیابان دانشگاه، وارویکشایر، لندن، انگلستان

۵- مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

۶- مرکز کاردیولوژی مولکولی، دانشگاه زوریخ، شیلوران، سوئیس

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۱۲/۱۰ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۶/۷

Bahadordvm@yahoo.com

* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۹۱۲۳۲۶۸۰۵۹

چکیده

اینترفرون [Interferon (IFN)] در سال ۱۹۵۷ و توسط Linddenman و Isaac به عاملی که باعث ایجاد اختلال در رشد ویروس زنده آنفلوآنزا می‌شود، اطلاق شد. اینترفرون‌ها به عنوان پروتئین‌های درون سلولی در فرآیندهای مختلفی از قبیل تنظیم رشد و تکثیر سلولی، تمایز، متابولیسم ماتریکس خارج سلولی، مرگ برنامه‌ریزی شده سلول و تعدیل پاسخ‌های ایمنی نقش دارند. اینترفرون بتا ($\text{IFN-}\beta$) یکی از سایتوکاین‌های طبیعی است که توسط سیستم ایمنی بدن در پاسخ به محرک‌های بیولوژیک و شیمیایی تولید می‌شود. عملکرد آن با اتصال به گیرنده‌ی هترودایمر نوع I اینترفرون که از رشته‌های IFNAR1 و IFNAR2 تشکیل شده، انجام می‌شود که می‌تواند منجر به بیان پروتئین‌های مختلف از طریق مسیر Janus kinase/signal transducer of activator of transcription proteins (JAK/STAT) و سایر مسیرها شود. $\text{IFN-}\beta$ علاوه بر اثرات ضد ویروسی، دارای اثرات درمانی در برخی بیماری‌های خودایمن مانند مالتیپل اسکلروزیس، آرتریت روماتوئید و لوپوس می‌باشد. به تازگی مشخص شده است که مصرف $\text{IFN-}\beta$ به همراه سایر ترکیبات ضد ویروسی می‌تواند در درمان بیماری کووید ۱۹ موثر باشد. در این مقاله مروری، مواردی مانند مسیر سیگنالینگ، فعالیت بیولوژیک، کاربردهای درمانی، و عوارض $\text{IFN-}\beta$ در بیماری‌های مختلف اعم از بیماری‌های خودایمن و کووید ۱۹ مورد بررسی قرار گرفته است.

واژه‌های کلیدی: اینترفرون-بتا، مسیرهای سیگنالینگ، کاربردهای درمانی، کووید-۱۹، بیماری‌های خودایمن

مقدمه

و سلول‌های اپی‌تلیال آزاد می‌شود [۲]. اینترفرون‌ها در ایمنی ذاتی و اکتسابی دارای نقش هستند و به طور کلاسیک بر اساس توالی نوکلئوتیدی، تعامل با گیرنده‌های اختصاصی، جایگاه کروموزومی، ساختار و ویژگی‌های فیزیکی و شیمیایی به سه دسته I، II و III تقسیم‌بندی می‌شوند. اینترفرون‌های خانواده نوع I شامل $\text{IFN-}\alpha$ ، $\text{IFN-}\beta$ ، $\text{IFN-}\epsilon$ ، $\text{IFN-}\kappa$ و $\text{IFN-}\omega$ هستند، که این گروه به گیرنده‌ی خود که از دو زنجیره‌ی IFNAR1 و IFNAR2 تشکیل شده است، متصل می‌شوند. به‌طور عمده این خانواده از اینترفرون‌ها، پس از عفونت‌های ویروسی به دنبال تحریک گیرنده‌های شناسایی الگو (Pattern recognition receptor)، تقریباً توسط همه انواع سلول‌های بدن به عنوان اولین سایتوکاین‌ها در طی عفونت ویروسی بیان می‌شود. اینترفرون‌های خانواده نوع II تنها شامل یک عضو $\text{IFN-}\gamma$ است، که قادر به اتصال به گیرنده‌ی خود (IFNGR) که

اینترفرون ($\text{IFN-}\beta$) یکی از سایتوکاین‌های طبیعی است که توسط سیستم ایمنی بدن در پاسخ به محرک‌های بیولوژیک و شیمیایی تولید می‌شود. عملکرد آن با اتصال به گیرنده‌ی هترودایمر نوع I اینترفرون، شامل دو رشته‌ی IFNAR1 و IFNAR2 آغاز می‌شود، که باعث انتقال سیگنال از طریق فعال‌سازی Janus kinase/signal transducer of activator of transcription proteins (JAK/STAT) و سایر مسیرها می‌شود. $\text{IFN-}\beta$ بسته به نوع سلول هدف دارای اثراتی از جمله اثرات ضد ویروسی، ضد تکثیر و تنظیم‌کننده سیستم ایمنی می‌باشد [۱]. در پاسخ به پاتوژن‌های مختلف مانند باکتری‌ها، ویروس‌ها، انگل‌ها، سلول‌های سرطانی و سایر عوامل بیگانه در شرایط التهابی، $\text{IFN-}\beta$ توسط سلول‌های ایمنی و غیر ایمنی مانند فیبروبلاست‌ها، سلول‌های کشنده طبیعی، گلبول‌های سفید

تداخلات دارویی در واژگان کلیدی، عنوان یا چکیده مقالات اصیل پژوهشی، کارآزمایی بالینی، مروری و مروری نظام‌مند در پایگاه‌های علمی شامل؛ PubMed, EMBASE, Scopus, Web of Science انجام شد.

مسیر سیگنالینگ $IFN-\beta$. مسیر سیگنالینگ اینترفرون به اختصار در شکل ۱ نشان داده شده است. $IFN-\beta$ انسانی، یک پروتئین گلیکوزیله با ۱۶۶ اسید آمینه است، که پس از اتصال به گیرنده‌ی نوع I اینترفرون‌ها با دو زنجیره $IFNAR1$ و $IFNAR2$ ، بر سطح سلول‌های هدف، قادر به انتقال سیگنال و شروع فعالیت بیولوژیک است [۹]. هر دو زنجیره‌ی گیرنده‌ی نوع I در انسان‌ها توسط کروموزوم ۲۱ و در موش توسط کروموزوم ۱۶ رمزدهی می‌شود. [۱۰] $IFNAR1$ میل ترکیبی پایین‌تری نسبت به $IFNAR2$ ، برای اتصال به اینترفرون نوع I دارد. بنابراین اینترفرون‌ها در ابتدا به $IFNAR2$ متصل می‌شوند و در ادامه تشکیل کمپلکس میان $IFNAR2/IFNAR1$ به همراه $IFNAR1$ ، منجر به فعال‌سازی کمپلکس می‌گردد [۱۱]. پس از اتصال گیرنده‌ی نوع I به لیگاند خود، هیچ یک از زنجیره‌های $IFNAR1$ و $IFNAR2$ به خودی خود دارای فعالیت کینازی نیستند؛ در حالی‌که کمپلکس گیرنده از طریق موتیف‌های سیتوپلاسمی خود، قادر به برقراری ارتباط با اعضای خانواده تیروزین کینازهای Janus Associated Kinase (JAK) هستند. زیرواحدهای $IFNAR1$ و $IFNAR2$ به ترتیب با Tyrosine kinase 2 (TYK2) و Janus activated kinase 1 (JAK1) مرتبط هستند. پس از اتصال $IFN-\beta$ با گیرنده خود و فعال‌سازی کینازهای مرتبط، فسفریله شدن برخی فاکتورهای Signal transducer and activator of transcription (STAT) مانند STAT1 و STAT2 رخ می‌دهد. همراهی STAT1 و STAT2 فسفریله با IFN-regulatory factor 9 (IRF9)، منجر به ایجاد یک کمپلکس با سه عضو تحت عنوان IFN-stimulated gene factor 3 (ISGF3) می‌گردد که قادر به ورود به هسته است و با اتصال به پروموتور IFN-stimulated response elements (ISRE) بیان ژن‌های تحریک شده توسط اینترفرون (ISG) سبب می‌شود [۱۲].

مکانیسم‌های سرکوب سیگنالینگ IFN نوع I شامل کاهش بیان $IFNAR$ سطح سلولی، القا تنظیم‌کننده‌های منفی مانند پروتئین‌های سرکوب‌کننده سیگنالینگ سایتوکاین (SOCS) و القا برخی miRNA می‌باشد. بر همین اساس، یکی از مکانیسم‌های مهارتی فسفریله شدن نواحی سیتوپلاسمی $IFNAR$ تحت عنوان سکانس‌های degron توسط کینازهای p38 و Casein kinase II است که در نتیجه باعث تسهیل

شامل دو زنجیره‌ی $IFNAR1$ و $IFNAR2$ است، می‌باشد. این خانواده از اینترفرون‌ها به دنبال پاسخ ایمنی ذاتی ضد ویروسی، تحت تاثیر برخی سایتوکاین‌های ایمنی ذاتی مانند اینترلوکین ۱۲، اینترلوکین ۱۸ و اینترلوکین ۱۵ توسط سلول‌های کشنده طبیعی (NK cells) تولید می‌شوند [۳]. هم‌چنین خانواده نوع III اینترفرون‌ها شامل $IFN-\lambda1$ ، $IFN-\lambda2$ و $IFN-\lambda3$ است که به گیرنده‌ی خود متشکل از دو زنجیره‌ی $IL10R2$ (CRF2-4) و $IFNLR1$ (CRF2-12) متصل می‌شود. سلول‌های مسئول تولید این خانواده از اینترفرون‌ها به خوبی شناخته شده نیستند، اما به نظر می‌رسد همانند اینترفرون‌های نوع I از طیف وسیعی از سلول‌ها تولید می‌شود؛ از سوی دیگر نتایج مشخص کرده است که سلول‌های اصلی تولیدکننده‌ی این نوع اینترفرون‌ها سلول‌های اپیتلیال می‌باشد [۴].

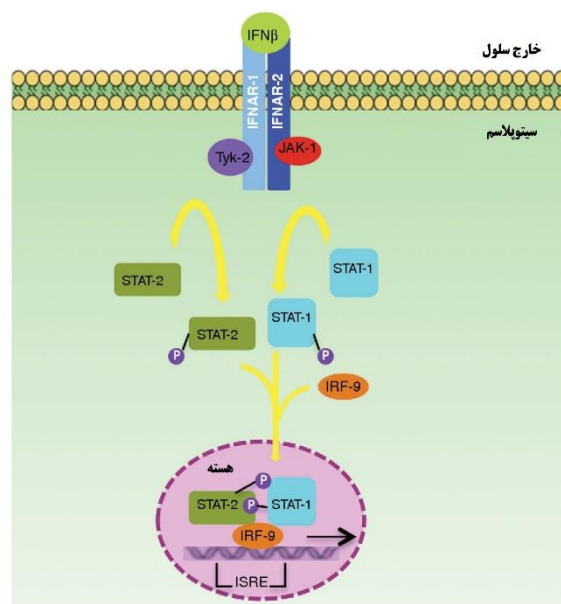
علی‌رغم شباهت‌های بین انواع مختلف اینترفرون‌ها، آن‌ها سیستم ایمنی را از مسیرهای ناشناخته‌ای تنظیم می‌کنند؛ اینترفرون‌ها می‌توانند سلول‌های سرطانی یا ویروس‌ها را به طور مستقیم با خاصیت ضد توموری یا ضد ویروسی خود، از بین ببرند و هم‌چنین به صورت غیر مستقیم با افزایش پاسخ ایمنی، افزایش ارائه آنتی‌ژن‌ها و تنظیم کردن ژن‌هایی که ترشح پروتئین‌های سلولی گوناگونی را کنترل می‌کنند، وظیفه خود را اعمال کنند. از طرفی دیگر، در بیماری‌های مختلف دارای نقش هستند و به همین دلیل کاربردهای درمانی متفاوتی دارند، به عنوان مثال $IFN-\alpha$ برای درمان سرطان‌ها و عفونت‌های ویروسی استفاده شده است [۵]، $IFN-\beta$ برای درمان بیماری مالتیپل اسکلروزیس (MS) [۶]، هم‌چنین از $IFN-\gamma$ برای درمان بیماری گرانولوماتوز مزمن (CGD) استفاده می‌گردد [۷]. درمان با اینترفرون‌ها ممکن است باعث سرکوب مغز استخوان از طریق ایجاد نوتروپنی شود و در نتیجه ممکن است فرد دچار عفونت‌های غیر معمول [۸]، بیماری سرم و آنافیلاکسی شود؛ این عوارض از بیماری به بیماری دیگر متفاوت است و به نوع داروی مورد استفاده، دوز دارو، تناوب مصرف دارو و روش تجویز دارو بستگی دارد [۱]. در مطالعه‌ی حاضر به بررسی اجمالی به مسیر سیگنالینگ، مکانیسم عملکرد، رویکردهای درمانی در شرایط پاتولوژیک و عوارض جانبی $IFN-\beta$ پرداخته می‌شود.

جست‌وجوی منابع. جست‌وجو با استفاده از کلمات مرتبط کلیدی مانند؛ اینترفرون، $IFN-\beta$ ، سیگنالینگ، اثرات تنظیمی سیستم ایمنی، اثرات ضد ویروسی، اثرات ضد توموری، اثرات ضد التهابی، بیماری التهابی، بیماری‌های خودایمن، مالتیپل اسکلروزیس، لوپوس اریتماتوز سیستمیک، آرتریت روماتوئید، بیماری التهابی روده، کووید ۱۹، فارماکوکینتیک، عوارض و

دندریتیک می‌گردد، که باعث القای پاسخ‌های ضدویروسی قوی‌تری می‌شود [۱۵]. از طرف دیگر، اثرات درمانی IFN- β باعث کاهش بیان گیرنده‌ی کموکاین CCR7 و MMP-9 بر سطح سلول‌های دندریتیک می‌شوند، که برای مهاجرت سلول‌های دندریتیک از بافت‌های انتهایی به غده‌های لنفاوی ناحیه به منظور عرضه‌ی آنتی‌ژن و فعال‌سازی سلول‌های T بکر و هم‌چنین برای مهاجرت به CNS و فعال‌سازی مجدد سلول‌های T آنسفالی‌توژنیک لازم و ضروری است [۱۶]. از طرفی دیگر، IFN- β در تمایز جمعیت سلول‌هایی که در پیشگیری التهاب‌های عصبی اهمیت دارند، مانند T تنظیمی FoxA1+ در ناحیه مغز مدل حیوانی آنسفالومیلیت خودایمن تجربی، دارای نقش است [۱۷].

IFN- β از طریق کاهش بیان مولکول‌های MHC کلاس II بر سطح سلول‌های دندریتیک، منوسیت، ماکروفاژ و سلول‌های B به‌طور غیر مستقیم باعث سرکوب پاسخ‌های انتهایی سلول‌های T می‌شود. هم‌چنین IFN- β باعث القای بیان CTLA4 و گیرنده‌های مرگ می‌گردد که منجر به القای آپوپتوز سلول‌های T فعال شده می‌شود [۱۸]. هم‌چنین IFN- β به‌طور مستقیم با تغییر بر بیان گیرنده‌های کموکاین‌ها بر سطح سلول‌های T، منجر به کاهش انتقال سلول‌های T از سد خونی-مغزی و هم‌چنین کاهش فراخوانی سلول‌های T خودواکنشگر به CNS می‌شود. در برخی مطالعات مشخص شده است که تیمار سلول‌های T در کشت سلولی باعث تمایز سلول‌های Th1 به Th2 می‌شود. نتایج مشابهی از تمایز سلول‌های Th1 به Th2 که آنالیز بر روی سلول‌های T گردش خون بیماران مالتیپل اسکلروزیسی که با IFN- β تیمار شدند، گزارش شده است [۱۹]. هم‌چنین IFN- β تمایز سلول‌های Th17 مهار می‌کند و باعث کاهش آزادسازی اینترلوکین ۱۷ می‌شود. در یک مطالعه‌ی *in vitro* بر روی خون محیطی جمع‌آوری شده از بیماران مالتیپل اسکلروزیس مشخص شده است که به‌طور وابسته به دوز، IFN- β باعث القای آپوپتوز سلول‌های Th17 می‌شود [۱۴]. در اثر بر سلول‌های B نیز، IFN- β باعث القای بیان مولکول کمک محرک CD86 و کاهش بیان CD80 بر سطح سلول‌های B می‌گردد، که ممکن است توضیحی برای گسترش پاسخ سلول‌های Th2 و کاهش پاسخ سلول‌های Th1 در طول درمان IFN- β در بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس باشد. از طرفی دیگر، یکی دیگر از مکانیسم‌های ایمنومدولاتوری IFN- β ، القای تولید اینترلوکین ۱۰ می‌شود، که به نوبه‌ی خود باعث سرکوب پاسخ‌های سلول‌های Th1، منوسیت‌ها و سلول‌های دندریتیک می‌شود [۲۰]. با توجه به نقش سلول‌های B در تولید آنتی‌بادی‌ها و هم‌چنین فعال‌سازی سلول‌های T از طریق

داخلی‌سازی، یوبی‌کوئیتینه شدن و تجزیه‌ی IFNAR می‌شود. سلول‌های توموری و آلوده به ویروس از طریق القای تجزیه‌ی IFNAR، قادر به گریز از اثرات ضد توموری و ضد ویروسی مرتبط با IFN-I هستند. هم‌چنین IFN نوع I باعث القای SOCS1 و SOCS3، به عنوان بخشی از یک حلقه بازخورد منفی به منظور محدود کردن شدت و مدت پاسخ‌های IFN-I می‌شود. پروتئین‌های SOCS جهت اتصال با IFNAR و سرکوب فعالیت JAK، با فاکتورهای STAT رقابت می‌کنند. مکانیسم‌های دیگری حضور برخی miRNA می‌باشد؛ بیان STAT1 در سلول‌های Th1 به‌طور قوی توسط miR-146a و هم‌چنین miR-155 باعث سرکوب بیان IFNAR-JAK-STAT در سلول‌های T می‌شود [۱۳].

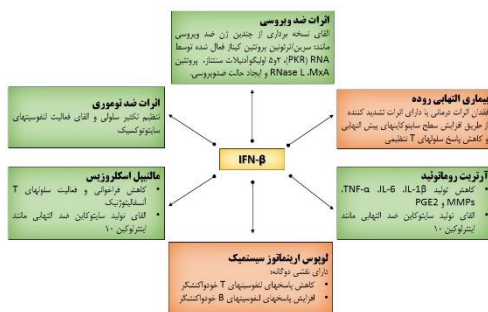


شکل ۱. مسیر سیگنالینگ IFN- β

اعمال IFN- β . ۱- اثرات ایمنومدولاتوری. IFN- β توسط اثرات مختلفی که بر روی سلول‌های مختلف سیستم ایمنی مانند سلول‌های T، سلول‌های B و سلول‌های دندریتیک می‌گذارد، می‌تواند باعث تنظیم پاسخ سیستم ایمنی شود. IFN- β اثرات متفاوتی بر روی سلول‌های عرضه‌کننده‌ی آنتی‌ژن و سلول‌های دندریتیک می‌گذارد و تعداد سلول‌های دندریتیک میلوئیدی را در خون محیطی کاهش می‌دهد، هم‌چنین عرضه‌ی آنتی‌ژن توسط سلول‌های APC به سلول‌های T را کاهش می‌دهد و منجر به کاهش تحریک پاسخ‌های سلول‌های T می‌شود؛ با این وجود، IFN- β به حفظ تعداد سلول‌های پلاسما‌سیتوئید دندریتیک ترشح‌کننده اینترفرون نوع I، کمک می‌کند [۱۴]. علاوه بر این باعث افزایش بیان عوامل ضد ویروسی TLR3، TLR7، MyD88 بر سطح سلول‌های

استفاده می‌شوند. سلول‌های توموری تولیدکننده اینترفرون نوع I خاصیت تومورزایی و توانایی متاستازی کم‌تری دارند و تزریق اینترفرون نوع I به مدل‌های موشی باعث فعال‌سازی برخی پاسخ‌های ضد توموری میزبان می‌شود. مطالعات اخیر نشان داده است که اینترفرون‌های نوع I در واکنش‌های ضد توموری نقش ادجوانت ایفا می‌کنند و باعث مهار رگ‌زایی و هم‌چنین با اثر بر روی سلول‌های دندریتیک باعث افزایش عرضه متقاطع آنتی‌ژن‌های آپوپتوزی به سلول‌های CD8⁺ T شده و در نهایت باعث تحریک پاسخ‌های لنفوسیت‌های سایتوتوکسیک می‌شود (شکل ۲) [۲۳]. بنابراین اثرات ضد توموری اینترفرون‌ها به‌طور عمده از طریق مکانیسم‌هایی از قبیل اثرات ضد تکثیری، تحریک تمایز سلول‌های سایتوتوکسیک، اثرات ایمنومدولاتوری و مهار رگ‌زایی اعمال می‌گردد [۲۴].

شکل ۲: IFN-β در بیماری‌های انسانی. IFN-β در بیماری‌های مختلف انسانی نقش دارد، اگرچه نقش آن در هر بیماری متفاوت است. این تصویر



نقش‌های مثبت (سبز) و منفی (نارنجی) IFN-β را در بیماری‌های مختلف نشان می‌دهد.

۴- اثرات ضد التهابی. التهاب به دنبال پاسخ سیستم ایمنی به پاتوژن‌ها و سیگنال‌های خطرزا ایجاد می‌شود و پس از پاک‌سازی عامل عفونی، فرآیند التهاب باید کنترل شود، در غیر این صورت می‌تواند به دلیل ایجاد گونه‌های فعال اکسیژن یا آنزیم‌های لیزکننده منجر به آسیب بافت‌ها گردد. مطالعات بر روی مدل‌های حیوانی نشان داده است که IFN-β نه تنها می‌تواند سبب ضایعات انفارکتوس در ایسکمی مغزی را کاهش دهد، هم‌چنین می‌تواند باعث کاهش فراخوانی سلول‌های التهابی منوسیت/ماکروفاژ، نوتروفیل‌ها، سلول‌های γδ T، و سلول‌های CD4⁺ T گردد. هم‌چنین درمان با IFN-β می‌تواند تولید مدیاتورهای التهابی مانند IL-1β، IL-6، IL-12 و TNF-α و بیان مولکول‌های چسبان مانند ICAM-1 و E-selectin را کاهش دهد [۲۵]. ارتباط بین برخی بیماری‌های خودایمنی و التهابی با اینترفرون نوع I به خوبی مشخص شده است، البته که تنوع قابل توجهی در مکانیسم‌های دقیق و نقش این سایتوکاین‌ها در شرایط بالینی مختلف وجود دارد. در برخی

عرضه آنتی‌ژن، در بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس، استفاده از درمان‌های ترکیبی rituximab، که سلول‌های B را هدف قرار می‌دهد، به همراه IFN-β به منظور سرکوب فعالیت سلول‌های CD20⁺ B در بیماران MS نوع عودکننده و بهبودیابنده پیشنهاد می‌شود [۲۱].

۲- اثرات ضد ویروسی. اینترفرون‌های نوع I، یکی از اولین سایتوکاین‌هایی است که پس از آلودگی ویروسی تولید می‌گردد. به عنوان مثال در عفونت با ویروس هرپس سیمپلکس ۲ (HSV-2)، اولین موج تولیدی IFN-β، ۱۲ ساعت پس از عفونت مشاهده می‌شود و به دنبال آن هر دو IFN-β و IFN-α، ۴۸ ساعت پس از عفونت تولید می‌شوند. این تولید سریع اینترفرون‌های نوع I برای القای پاسخ‌های ضد ویروسی درون سلول آلوده و هم‌چنین سلول‌های هدف ضروری است. از طرفی دیگر، برای فعال کردن پاسخ ایمنی ذاتی به منظور تداخل در تکثیر ویروس و هم‌چنین برای فعال کردن پاسخ ایمنی اکتسابی به منظور پاک‌سازی ویروس و ایجاد خاطره ایمنی ضروری است. زمانی که تولید اینترفرون نوع I توسط آلودگی ویروسی تحریک می‌شود، این سایتوکاین می‌تواند اثرات خود را به‌صورت اتوکراین، پاراکراین و سیستمیک القا کند. پس از اتصال به اینترفرون‌های نوع I به گیرنده‌های خود، به دنبال انتقال سیگنال به‌طور تقریبی ۳۰۰ ژن توسط اینترفرون تحریک (ISG) می‌شوند، که ۵۱ مورد از آن‌ها مربوط به دفاع سلول میزبان و بیش‌تر آن‌ها قادر به مهار تکثیر ویروس هستند [۳]. یکی از ژن‌هایی که به وسیله اثرات IFN-β تنظیم می‌شود (شکل ۲)، ۲' و ۵' الیگوآدینیلات سنتاز (OAS 2', 5') است که محرک RNaseL است و ضمن اتصال به RNA ویروسی، از ترجمه پروتئین‌های ویروسی جلوگیری می‌کند. ژن دیگری که در پاسخ به ویروس‌ها القا می‌شود، پروتئین کیناز (PKR) است که با مهار فاکتور شروع ۲ (eIF2) موجب مهار سنتز پروتئین‌های سلول میزبان و ویروس می‌شود. از جمله ژن‌های دیگری که در پاسخ به اینترفرون نوع I بیان می‌شود، ژن MxA (myxovirus resistance A) است، پروتئین MxA در سیتوپلاسم بر روی شبکه اندوپلاسمی به‌صورت الیگومرهایی تجمع می‌یابد؛ به دنبال عفونت ویروسی مونومرهای پروتئین MxA آزاد شده و به نوکلئوکسپید ویروسی متصل و پس از به دام‌اندازی آن باعث تجزیه ویروس می‌شود [۲۲].

۳- اثرات ضد تومور. اینترفرون‌های نوع I به‌طور گسترده‌ای در درمان بسیاری از سرطان‌ها از جمله بدخیمی‌های خونی (مانند لوسمی سلول‌های مویی یا HCL) و برخی لنفوم‌های سلول T یا سلول B) و تومورهای solid (مانند ملانوما، کارسینوما سلول‌های کلیه و کاپوسی سارکوما)

۲- لوپوس اریتماتوز سیستمیک (SLE). نوعی بیماری خودایمنی است که اندام‌های مختلفی از جمله پوست، کلیه، سیستم گردش خون و دستگاه اسکلتی عضلانی را درگیر می‌کند. تظاهرات بالینی آن عبارتند از: راش ملایم، درد عضلات و مفاصل، بیماری شدید کلیوی و درگیری سیستم عصبی مرکزی. پاتوژنز این بیماری شامل اختلال در پاک‌سازی سلول‌های آپوپتوز شده و کمپلکس‌های ایمنی، افزایش تولید اینترفرون نوع I، کاهش آستانه فعال‌سازی لنفوسیت‌های B و T و افزایش تولید اتوآنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن‌های خودی است [۲۸]. بیماری‌زایی لوپوس در طی دو مرحله ایجاد می‌شود: اسیدهای نوکلئیک خودی و پروتئین‌های مرتبط با آن که در بقایای سلول‌های آپوپتوز شده وجود دارند، توسط سلول‌های دندریتیک و سلول‌های B جذب شده و سبب به کارگیری آندوزوم‌های حاوی TLR می‌شوند. در نتیجه اینترفرون‌های نوع I فعال شده و آنتی‌ژن‌ها به سلول‌های T کمکی عرضه می‌شوند که سبب ایجاد اتوآنتی‌بادی می‌گردد (شکل ۲). مرحله بعد فاز تکثیر است، اتوآنتی‌بادی‌هایی که با ذرات حاوی اسیدنوکلئیک و پروتئین کمپلکس تشکیل داده، توسط سلول‌های دندریتیک پلاسماستئوئیدی، سلول‌های دندریتیک و سلول‌های B جذب می‌شوند و ایجاد یک چرخه خودتکثیری مثبت می‌نمایند. با توجه به نقش $IFN-\alpha$ در بیماری‌زایی لوپوس، از این سایتوکاین می‌توان به عنوان هدف درمانی در این بیماری استفاده کرد [۲۹]. از طرفی دیگر، برای تعیین این‌که $IFN-\beta$ در درمان بیماری لوپوس مفید است یا مضر، به موش‌های MRL-Faslpr این نوع سایتوکاین را تزریق کردند، نتایج نشان داد: $IFN-\beta$ در طولانی شدن بقا و بهبود پارامترهای بالینی (عملکرد کلیه، پروتئینوری، اسپلنومگالی و ضایعات پوستی)، سرولوژیک (اتوآنتی‌بادی و سایتوکاین) و هیستولوژیک بیماری شبه لوپوس در موش‌هایی که بیماری خفیف و پیشرفته داشتند، از طریق کاهش تکثیر و فراخوانی ماکروفاژها و سلول‌های T خود واکنشگر به بافت کلیه، بسیار موثر بود و می‌تواند به عنوان کاندید درمانی برای انواع مختلف لوپوس انسان استفاده شود [۳۰]. در حالی‌که در مطالعه‌ی دیگری که بر روی الگوی بیانی اینترفرون‌های نوع I در زیرجمعیت‌های سلول‌های B، به ویژه سلول‌های تولیدکننده اینترفرون‌ها انجام گرفت، سطح افزایش یافته‌ی درون سلولی $IFN-\beta$ در سلول‌های B در گردش خون بیماران مبتلا به SLE را نسبت به گروه کنترل نشان داده است و همچنین افزایش $IFN-\beta$ درون سلولی با سطح بالای اتوآنتی‌بادی‌ها و التهاب کلیه در بیماران مبتلا به SLE مرتبط بوده است. بر اساس این نتایج به نظر می‌رسد هدف قرار دادن سلول‌های B تولیدکننده $IFN-\beta$ در

بیماری‌های خودایمنی مانند لوپوس اریتماتوز سیستمیک مهار $IFN-\alpha$ یا تنظیم‌کننده‌های بالادست سیگنالینگ آن می‌تواند کمک به بهبود بیماری کند، از طرفی دیگر در برخی بیماری‌های التهابی دیگر مانند آرتریت روماتوئید، بیماری التهابی روده و مالتیپل اسکلروزیس به دلیل پاسخ‌های قوی سلول‌های Th1 و Th17، تزریق $IFN-\beta$ کمک‌کننده است (شکل ۲) [۲۳].

کاربرد $IFN-\beta$ در بالین. ۱- مالتیپل اسکلروزیس (MS). یک بیماری ناتوان‌کننده مغز و نخاع (سیستم عصبی مرکزی) است. به‌طور گسترده هر دو جمعیت سلولی Th1 و Th17 در پاتوژنز بیماری MS و مدل‌های حیوانی آنسفالومیلیت خودایمن تجربی (EAE) برای بیماری MS، دارای نقش هستند. این بیماری در اثر دمیلینه شدن در سیستم اعصاب مرکزی رخ می‌دهد و توسط لنفوسیت‌های فعال، ماکروفاژها، میکروگلیا و سیستم کمپلمان به ایجاد می‌شود. آسیب‌های ایمنی و التهابی بر الیگودندروسیت‌ها در اثر آپوپتوز و یا نکروز سبب از بین رفتن سلول‌ها در پلاک‌های MS می‌شود [۲۶]. تجویز $IFN-\beta$ به عنوان اولین دارو بوده است که توسط سازمان غذا و دارو ایالات متحده برای بیماری MS تایید شد. مکانیسم دقیق تأثیر $IFN-\beta$ بر MS مشخص نیست، با این حال چندین مسیر بالقوه فرض شده است که شامل کاهش توانایی سلول‌های میکروگلیا در عرضه‌ی آنتی‌ژن، کاهش در فعالیت ماتریکس متالوپروتینازها و فراخوانی و عملکرد سلول‌های T آنسفالیتوزنیک می‌باشد (شکل ۲). مکانیسم دیگر اثر $IFN-\beta$ کاهش تولید سیتوکین‌های پیش‌التهابی، القای فعالیت سلول‌های T تنظیمی و همچنین تولید سیتوکاین‌های ضد التهابی مانند اینترلوکین ۱۰ می‌باشد. در واقع افزایش تولید اینترلوکین ۱۰ یکی از مشخصه‌های اثرات $IFN-\beta$ در بیماران MS می‌باشد [۲۱]. چهار محصول $IFN-\beta$ به‌صورت تجاری در بازار موجود است؛ محصولات $IFN-\beta$ 1b شامل Extavia و Betaseron به صورت نوترکیب از باکتری اشرشیاکلی تولید می‌شود، تفاوت آن‌ها با $IFN-\beta$ درون‌زا در انسان شامل یک جایگزینی اسید آمینه است که گلیکوزیله نیست. $IFN-\beta$ 1b از طریق تزریق زیر جلدی یک روز در میان تجویز می‌شود و در مدت ۶ هفته به دوز مورد نظر (Every other day, 250 μ g s.c.) شامل $IFN-\beta$ 1a شامل Rebif و Avonex، پپتیدهای نوترکیبی هستند که در سلول‌های تخمدان همستر چینی تولید می‌شود و با $IFN-\beta$ طبیعی انسان مشابه است. فرمول Avonex به صورت داخل عضلانی یک بار در هفته (One weekly, 30 μ g i.m.) و Rebif به صورت زیر جلدی ۳ بار در هفته (Thrice weekly, 22 or 44 μ g s.c.) تجویز می‌شود. هر چهار فرمول به گیرنده اینترفرون نوع I بیان شده بر روی سلول‌های انسانی متصل می‌شوند [۲۷].

مزمین مخاط روده است که می‌تواند هر بخشی از دستگاه گوارش را تحت تأثیر قرار دهد [۳۷]. درمان‌های معمول برای IBD شامل ۵-آمینو سالیسیلیک اسید (5-ASA)، آنتی‌بیوتیک‌ها (مانند سیپروفلوکساسین و مترونیدازول)، کورتیکواستروئیدها، عوامل سرکوب‌کننده‌ی سیستم ایمنی و آنتی‌بادی‌های اختصاصی TNF (مانند infliximab و adalimumab) می‌باشد. با این حال کارایی پایینی در رابطه با برخی درمان‌ها (درمان با ۵-ASA و آنتی‌بیوتیک‌ها) یا ایجاد عوارض جانبی جدی (درمان با کورتیکواستروئیدها) گزارش شده است، که منجر به استفاده از درمان‌های بیولوژیک می‌شود [۳۸]. با توجه به مکانیسم عمل و اثرات سودمند آن‌ها در برقراری هموستاز روده در مدل‌های حیوانی، اینترفرون‌های نوع I به‌عنوان رویکرد درمانی IBD آزمایش شده است. اگر چه مطالعات بالینی اندکی در ابتدا از درمان IFN- α یا IFN- β در بیماران کولیت السراتیو نتایج امیدوارکننده‌ای نشان داد [۳۹]، ولی اکثر مطالعات به منظور نشان دادن اثرات درمانی آن‌ها شکست خوردند [۴۰، ۴۱]. در مطالعه‌ای که به منظور بررسی اثرات درمانی IFN- β ، لاکتوباسیلوس‌های ترشح‌کننده (La-IFN- β) که به مدل‌های حیوانی کولیت تزریق گردید، مشخص کرد که در موش‌های کولیتی که La-IFN- β دریافت کردند، آزادسازی سایتوکاین‌های IFN- γ ، TNF- α ، IL-17A، IL-13 و افزایش یافته و میزان سلول‌های T تنظیمی کاهش یافته است و باعث تشدید بیماری کولیت شده است [۴۲]. علاوه بر این، در مواردی که درمان با IFN- α به منظور دفاع علیه ویروس هپاتیت C انجام گرفته است [۴۳]، باعث تشدید کولیت اولسراتیو شده است؛ هم‌چنین به دنبال درمان بیماری مالتیپل اسکلروزیس با IFN- β ، ابتلا به کولیت اولسراتیو گزارش شده است [۴۴]. علت اصلی نتایج متفاوت مطالعات مختلف هنوز مشخص نشده است و پاسخ به سوال نقش اینترفرون‌های نوع I در بیماری التهابی روده هم‌چنان بی‌پاسخ مانده است (شکل ۲).

۵- کووید ۱۹. در مطالعاتی که بر روی تأثیر اینترفرون‌های نوع I و نوع II بر تکثیر SARS-CoV در شرایط *in vitro* انجام شد، مشخص گردید که IFN- α و IFN- γ به میزان ۱۰ برابر نسبت به گروه کنترل، رشد ویروس را مهار می‌کنند؛ در حالی که، IFN- β به میزان ۱۰۰۰ برابر باعث کاهش تیترا ویروس می‌شود [۴۵]. این مطالعه در راستای مطالعات پیشین به منظور بررسی اثرات اینترفرون‌های نو ترکیب بر روی SARS-CoV رده‌های سلولی African green monkey kidney و Human colorectal epithelium (Vero) cells (Caco-2) adenocarcinoma بوده است. در ادامه مشخص گردید که IFN- β به تنهایی یا در ترکیب با داروهای

بیماری SLE، به منظور کاهش تولید اتوآنتی‌بادی‌ها در کنترل بیماری کمک‌کننده است [۳۱].

۳- آرتریت روماتوئید (RA). نوعی بیماری خودایمن، التهابی و مزمن مفاصل است، این بیماری به صورت التهاب چندگانه دائمی است که در صورت عدم درمان منجر به تخریب مفاصل می‌گردد. این موضوع مشخص شده است که IFN- γ که به میزان بالایی در بافت سینوویال روماتیسمی بیان می‌شود، از طریق مسیر انتقال پیام وابسته به JAK سبب فعال شدن مسیر FAK و افزایش تحرک FLS می‌گردد. این سایتوکاین از این طریق عملکرد روماتیسمی خود را در آرتریت روماتوئید انجام می‌دهد [۳۲]. از طرفی دیگر، IFN- γ با کاهش تولید ماتریکس متالوپروتئیناز (MMP) مشتق از IL-1 β توسط FLS، اصلاح تعادل بین MMP و مهارکننده‌ی آن تعدیل بیان IL-1 β در سینوویال تأثیر محافظتی از غضروف مفاصل دارد. تأثیر محافظتی IFN- γ به خصوص در مراحل اولیه التهاب مفاصل نتیجه بخش خواهد بود [۳۳]. با توجه به ویژگی‌های ضد التهابی IFN- β ، این سایتوکاین نیز می‌تواند گزینه درمانی مناسبی برای مبتلایان به روماتوئید آرتریت باشد (شکل ۲). هم‌چنین IFN- β نقش مهمی در هموستاز استخوان دارد. توانایی آن در کاهش تولید واسطه‌های پیش‌التهابی مثل IL-1 β ، IL-6، TNF- α ، MMP و پروستاگلاندین E2 و افزایش تولید IL-10 به اثبات رسیده است. IFN- β دارای ویژگی ضد رگ‌زایی است که می‌تواند عامل مهمی در درمان این بیماری باشد. به علاوه با هدف‌گیری التهاب سینوویال و تخریب مفاصل، پتانسیل درمانی بالایی برای درمان آرتریت روماتوئید دارد [۳۴]. در یک مطالعه بالینی بر روی ۱۱ بیمار مبتلا به RA فعال، IFN- β به صورت زیرجلدی سه بار در هفته تجویز گردید، مشخص گردید که کاهش قابل معنی‌داری در تعداد مفاصل دردناک و متورم رخ داد. هم‌چنین در بررسی آرتروسکوپی این بیماران، کاهش معنی‌داری در میانگین نمرات ایمونوهیستولوژی برای بیان IL-1 β ، IL-6، MMP-1 و TIMP پس از درمان با IFN- β در بافت سینوویال مشاهده شد، که نشان‌دهنده اثرات بیولوژیکی درمان است [۳۵]. در مطالعه‌ی pilot دیگری، با هدف بررسی ایمنی دارویی IFN- β 1a برای درمان ۲۲ بیمار مبتلا به فرم فعال آرتریت روماتوئید، با دوز ۳۰ میکروگرم در هفته برای ۲۴ هفته انجام گرفت، مشخص گردید که IFN- β 1a پروفایل ایمنی دارویی مشابهی مانند دارونما را داشته است [۳۶].

۴- بیماری التهابی روده (IBD). نوعی بیماری دستگاه گوارش است که روده بزرگ و کوچک در آن دچار التهاب می‌شود، شامل دو بیماری اصلی: بیماری کرون و کولیت اولسراتیو می‌باشد. نشانه این بیماری، التهاب غیر قابل کنترل و

داروی lopinavir, ritonavir و IFN- β است [۵۰]. در مطالعه‌ی آینده‌نگری، تجویز ۴۴ میکروگرم زیرجلدی از IFN- β به صورت یک روز درمیان تا ده روز به ۲۰ بیمار مبتلا به COVID-19، به همراه ترکیبات دارویی معمول دیگر از جمله Hydroxychloroquine و lopinavir/ritonavir، سبب کاهش معنی‌دار بار ویروسی در طی ۱۰ روز شده است، همچنین مطالعات تصویربرداری بیماران بهبود آسپ‌های ریوی را بعد از یک دوره‌ی ۱۴ روزه، در همه‌ی بیماران نشان داده است و میانگین زمان بستری در بیمارستان $16/8 \pm 3/4$ روز بوده است. در حالی‌که، هیچ مورد فوتی و عوارض نامطلوبی از مصرف دارو در طی دوره ۱۴ روزه گزارش نشده است [۵۱]. از سوی دیگر، در درمان ترکیبی داروی ضد ویروس favipiravir به مدت ده روز، به همراه IFN- β 1b با دوز ۲۵ میکروگرم دو بار در روز به مدت ۵ روز به‌طور استنشاقی، در بیماران بستری شده با بیماری COVID-19 متوسط تا شدید، هیچ تفاوت معنی‌داری در سطح مارکرهای التهابی مانند لاکتات دهیدروژناز، فریتین، اینترلوکین ۶ و C-reactive protein و همچنین طول دوره‌ی بستری بیماری، انتقال به بخش مراقبت‌های ویژه و میزان مرگ و میر، در بین دو گروه دریافت‌کننده دارو و دارونما گزارش نشده است [۵۲]. در یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی دوسویه کور فاز II، در انگلستان بر روی اثر IFN- β 1a استنشاقی بر بیماران ۱۸ سال به بالای مبتلا به COVID-19 انجام شد، نتایج مشخص کرد که گروهی از بیماران که IFN- β 1a (SNG001) به‌صورت استنشاقی از دهان، به‌طور روزانه به مدت ۱۴ روز مصرف کردند، در روز ۱۵ یا ۱۶ احتمال بهبودی بیش‌تری نسبت به گروه شاهد، بر اساس سیستم رتبه‌بندی WHO داشتند؛ همچنین سه مورد مرگ در گروه شاهد گزارش شد، در حالی‌که در گروه SNG001 مورد فوتی گزارش نشد [۵۳]. با این حال، نقش پیش‌التهابی اینترفرون نوع I در طول درمان بیماری COVID-19 باید در نظر گرفته شود، بر همین اساس در مطالعه‌ای در فرانسه مشخص شده است که سطح سرمی IFN- β در بیمارانی که قبل از روز ۳۰ بیماری فوت کردند نسبت به بیمارانی که بقا داشتند، بالاتر گزارش شده است. با این رویکرد، زمان‌بندی درمان توسط IFN- β دارای اهمیت است و تجویز IFN- β در مراحل اولیه عفونت SARS-CoV-2 نتیجه مطلوبی را به همراه دارد؛ در حالی‌که، تجویز دیر هنگام (≥ 5 روز پس از بستری) با افزایش نرخ مرگ و میر در بیمارستان و همچنین به احتمال زیاد با تشدید طوفان سایتوکاینی مرتبط با COVID-19 همراه است. بنابراین استفاده‌ی با احتیاط از IFN- β با توجه به زمان بیماری و همچنین سطح سرمی IFN- β برای درمان عفونت SARS-CoV-2 حایز اهمیت است [۵۴].

ضد ویروسی برای درمان SARS نسبت به IFN- α و IFN- γ ، دارای اثر بیش‌تری بوده است [۴۶]. بررسی فاکتورهای ضد ویروسی مؤثر از IFN- β بر روی رده‌های سلولی Vero بیان‌کننده‌ی MxA، مشخص کرد که MxA عامل مهمی در مهار SARS-CoV نیست، بنابراین ممکن است اثرات ضد ویروسی IFN- β برخلاف SARS-CoV ناشی از سایر پروتئین‌های القاشونده از اینترفرون، از قبیل PKR و RNase L باشد [۴۵]. با توجه به این‌که SARS-CoV-2 بیش از ۷۹ درصد از نظر ژنتیکی به SARS-CoV شباهت دارد و همچنین بر اساس خاصیت ضد ویروسی IFN- β ، این دارو به عنوان یک کاندید درمانی در ترکیب با سایر ترکیبات ضد ویروسی در درمان SARS و COVID-19 مطرح شده است (جدول ۱)، در مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی، IFN- β 1a به ۲۰ بیمار مبتلا به COVID-19 در شرایط متوسط تا شدید بیماری، به مدت ۵ روز و به‌طور زیرجلدی تزریق گردید؛ نتایج حاصل مشخص کرد که استفاده از IFN- β 1a در ترکیب با ترکیبات ضد ویروسی دیگر مانند Hydroxychloroquine، Oseltamivir، Lopinavir/Ritonavir و Ribavirin برای کنترل بیماری COVID-19 می‌تواند مفید باشد [۴۷]. در مطالعه‌ی کارآزمایی تصادفی دیگری در ایران، اثر IFN- β 1a زیرجلدی (سه بار در هفته به مدت ۲ هفته) در بیماران مبتلا به فرم شدید COVID-19، ارزیابی شد. در این مطالعه هیچ تفاوتی در میزان پاسخ بالینی بین گروه IFN- β 1a (۴۲ نفر) و گروه شاهد (۳۹ نفر) وجود نداشت؛ همچنین هیچ تفاوتی بین طول مدت بستری در بیمارستان، طول مدت اقامت در بخش مراقبت‌های ویژه و یا در مدت زمان تهویه مکانیکی بین دو گروه وجود نداشت. به‌طور کلی، میزان مرگ و میر ۲۸ روزه در گروه IFN- β 1a کم‌تر بود؛ با این حال، چهار نفر از بیماران در گروه IFN- β 1a، قبل از دریافت دوز چهارم فوت کردند و از تجزیه و تحلیل خارج شدند [۴۸]. در یک مطالعه چند مرکزی کارآزمایی بالینی تصادفی در هنگ کنگ، ۸۶ نفر از بیماران ۱۴ روز، تحت درمان سه دارویی (lopinavir/ritonavir [400 mg/100 mg q12h] و (ribavirin [400 mg q12h] و (IFN- β b1 [8 million IU x 3 doses q48h) قرار گرفتند. نتایج نشان داد که درمان سه دارویی به‌طور قابل توجهی بار ویروسی و مدت زمان بستری را در بیماران مبتلا به COVID-19 خفیف تا متوسط کاهش می‌دهد [۴۹]. در مطالعه‌ای بر روی مدل حیوانی مبتلا به MERS-CoV که عامل بیماری حاد تنفسی است، مشخص شده است که ترکیب درمانی remdesivir و IFN- β سریع‌تر باعث بهبود عملکرد ریه، کاهش بار ویروسی و آسیب ریوی می‌شود، بنابراین توصیه‌ی مصرف آن مؤثرتر و مقدم‌تر از ترکیب ۳

جدول ۱. مطالعات کارآزمایی بالینی در خصوص اثر بخشی IFN-β در درمان COVID-19

نویسندگان	محل انجام مطالعه	نوع مطالعه	حجم نمونه	مداخله	نوع اینترفرون	دوز IFN-β	یافته‌های اصلی
Payandemehr و همکاران [۴۷]	ایران	کارآزمایی بالینی تک بازو بدون کورسازی	۲۰	گزارش نشده است	IFN-β 1a	۴۴ میکروگرم داخل جلدی بطور روزانه تا زمان ترخیص یا تا ۵ روز از پذیرش	استفاده از IFN-β 1a در ترکیب با ترکیبات ضد ویروسی دیگر مانند Hydroxychloroquine, Oseltamivir, Lopinavir/Ritonavir و Ribavirin برای کنترل بیماری COVID-19 می‌تواند مفید باشد و هیچ اثر نامطلوبی گزارش نشد
Monfared و همکاران [۴۸]	ایران	کارآزمایی بالینی تصادفی بدون کورسازی	۸۱ (۴۲) مورد در گروه دریافت کننده IFN و ۳۹ مورد در گروه کنترل	اینترفرون + Hydroxychloroquine (۴۰۰ میلی‌گرم در روز اول و سپس ۲۰۰ میلی‌گرم) + lopinavir/ritonavir یا atazanavir/ritonavir برای ۷ تا ده روز + ۳۶ درصد بیماران IVIG دریافت کردند + ۶۲ درصد بیماران کورتیکواستروئید دریافت کردند	IFN-β 1a	۴۴ میکروگرم داخل جلدی سه بار در هفته به مدت دو هفته متوالی	میزان مرگ و میر ۲۸ درصد در گروه IFN-β 1a کمتر بود، ۱۹ درصد در مقایسه با ۴۳٫۶ درصد در گروه کنترل
Fan-Ngai و Hung همکاران [۴۹]	هنگ کنگ	کارآزمایی بالینی تصادفی چند مرکزی	(۲:۱) ۱۲۷	۴۰۰ + IFN-β 1b میلی‌گرم lopinavir و ۱۰۰ میلی‌گرم ritonavir هر ۱۲ ساعت، ۴۰۰ میلی‌گرم ribavirin هر ۱۲ ساعت	IFN-β 1b	۸ میلیون واحد بین المللی از IFN-β 1b بصورت زیر جلدی یک روز درمیان	طول دوره‌ی بستری در بیمارستان و میزان بار ویروسی در گروه مداخله نسبت به گروه کنترل کاهش یافت
Dastan و همکاران [۵۱]	ایران	کارآزمایی بدون کنترل آینده نگر	۲۰	۲۰۰ میلی‌گرم (۲۰۰/۵۰) lopinavir/ritonavir برای ۵ روز	IFN-β 1a	۴۴ میکروگرم زیر جلدی یک روز درمیان تا روز ۱۰ (معادل ۱۲ میلیون واحد بین المللی)	تب در همه بیماران، در طول ۷ روز ابتدایی دوره بیماری برطرف گردید و میزان بار ویروسی، در طول ۱۰ روز کاهش یافت و هیچ مرگ یا عارضه‌ی نامطلوبی گزارش نشد

[3] Lee A, Ashkar A. The dual nature of type I and type II interferons. *Front Immunol* 2018; 9: 2061.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02061>
 PMid:30254639 PMCID:PMC6141705

[4] Hermant P, Michiels T. Interferon- λ in the context of viral infections: production, response and therapeutic implications. *J Innate Immun* 2014; 6: 563-574.
<https://doi.org/10.1159/000360084>
 PMid:24751921 PMCID:PMC6741612

[5] Dunn GP, Koebel CM, Schreiber RD. Interferons, immunity and cancer immunoeediting. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 836-848.
<https://doi.org/10.1038/nri1961>
 PMid:17063185

[6] Filippini G, Munari L, Incorvaia B, Ebers GC, Polman C, D'Amico R, Rice GP. Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic review. *The Lancet* 2003; 361: 545-552.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13420-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13420-4)
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13422-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13422-8)
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12512-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12512-3)

[7] Seger RA. Modern management of chronic granulomatous disease. *Br J Haematol* 2008; 140: 255-266.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2007.06880.x>
 PMid:18217895

[8] Bhatti Z, Berenson CS. Adult systemic cat scratch disease associated with therapy for hepatitis C. *BMC Infect Dis* 2007; 7: 1-4.
<https://doi.org/10.1186/1471-2334-7-8>
 PMid:17319959 PMCID:PMC1810538

[9] Uze G, Schreiber G, Piehler J, Pellegrini S. The receptor of the type I interferon family. *Interferon: The 50th Anniversary*: Springer; 2007; p: 71-95.
https://doi.org/10.1007/978-3-540-71329-6_5
 PMid:17969444

[10] Langer JA, Cutrone EC, Kotenko S. The Class II cytokine receptor (CRF2) family: overview and patterns of receptor-ligand interactions. *Cytokine Growth Factor Rev* 2004; 15: 33-48.
<https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2003.10.001>
 PMid:14746812

[11] Hebenstreit D, Horejs-Hoek J, Duschl A. JAK/STAT-dependent gene regulation by cytokines. *Drug News Perspect* 2005; 18: 243-249.
<https://doi.org/10.1358/dnp.2005.18.4.908658>
 PMid:16034480

[12] Fleming SB. Viral inhibition of the IFN-induced JAK/STAT signalling pathway: development of live attenuated vaccines by mutation of viral-encoded IFN-antagonists. *Vaccines* 2016; 4: 23.
<https://doi.org/10.3390/vaccines4030023>
 PMid:27367734 PMCID:PMC5041017

[13] Ivashkiv LB, Donlin LT. Regulation of type I interferon responses. *Nat Rev Immunol* 2014; 14: 36-49.
<https://doi.org/10.1038/nri3581>
 PMid:24362405 PMCID:PMC4084561

[14] Kasper LH, Reder AT. Immunomodulatory activity of interferon-beta. *Annal Clin Translat Neurol* 2014; 1: 622-631.
<https://doi.org/10.1002/acn3.84>
 PMid:25356432 PMCID:PMC4184564

[15] Derkow K, Bauer JM, Hecker M, Paap BK, Thamilarasan M, Koczan D, Schott E, Deuschle K, Bellmann-Strobl J, Paul F. Multiple sclerosis: modulation of toll-like receptor (TLR) expression by interferon- β includes upregulation of TLR7 in plasmacytoid dendritic cells. *PLoS One* 2013; 8: e70626.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070626>
 PMid:23950974 PMCID:PMC3741212

[16] Yen JH, Kong W, Ganea D. IFN- β Inhibits Dendritic Cell Migration through STAT-1-Mediated Transcriptional Suppression of CCR7 and Matrix Metalloproteinase 9. *J Immunol* 2010; 184: 3478-3486.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.0902542>
 PMid:20190134 PMCID:PMC2877494

[17] Liu Y, Marin A, Ejlerskov P, Rasmussen LM, Prinz M, Issazadeh-Navikas S. Neuronal IFN-beta-induced PI3K/Akt-FoxA1 signalling is essential for generation of FoxA1+ T reg cells. *Nat Commun* 2017; 8: 1-15.
<https://doi.org/10.1038/ncomms14709>
 PMid:28436428 PMCID:PMC5413980

[18] Hallal-Longo DE, Mirandola SR, Oliveira EC, Farias AS, Pereira FG, Metzke IL, et al. Diminished myelin-specific T cell

اختلالات کبدی، در تجویز دارو باید احتیاط کرد و بهتر است دارو قطع شده و با دوز کم‌تری مجدداً شروع شود [۶۳].

بحث و نتیجه‌گیری

اینترفرون-بتا یکی از شایع‌ترین درمان‌هایی است که جهت جلوگیری از عود مجدد مالتیپل اسکلروزیس و سایر بیماری‌های خود ایمنی به کار می‌رود. مهم‌ترین عارضه‌ی جانبی آن، افسردگی شدید و آسیب کبدی است، که حتی می‌تواند به هپاتیت اتوایمیون منجر شود. در سال‌های اخیر، پژوهش‌های سودمندی بر روی اثرات IFN- β در درمان لوپوس اریتماتوز سیستمیک و آرتریت روماتوئید انجام شده است. البته شواهد متناقضی هم در مورد استفاده از این دارو در بیماری‌های التهابی روده وجود دارد. همچنین استفاده از IFN- β در کمک به درمان عفونت‌های ویروسی مانند عفونت ویروس نوظهور SARS-CoV-2 در طی پاندمی کرونا به منظور درمان COVID-19 (جدول شماره ۱)، بررسی شده است. در این مطالعات توصیه شده است که درمان با IFN- β ، به علت اثرات ضد ویروسی آن و نیز ایجاد پروفیلاکسی در سلول‌های سالم، به محض شناسایی ویروس انجام شود؛ البته مطالعات و پژوهش‌های تکمیلی جهت بررسی اثرات دقیق IFN- β در درمان COVID-19 مورد نیاز است.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از همکاری بین المللی اعضای محترم دانشگاه آزاد اسلامی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشگاه زوربخ سوئیس و بیمارستان جرج الیوت انگلستان تشکر و قدردانی بعمل می‌آید.

مشارکت و نقش نویسندگان

فاطمه حاجیلو و پویا یوسفلی: ایده و نگارش نسخه اول مقاله، فاطمه حاجیلو، پویا یوسفلی، مهرانوش پاشایی: جمع آوری داده‌ها، کیمیا باقری و بهادر باقری: تفسیر نتایج، مهرانوش پاشایی: طراحی مطالعه، بازبینی و ویرایش مقاله. همه نویسندگان نتایج را بررسی نموده و نسخه نهایی مقاله را تایید نمودند.

منابع

[1] Abdolvahab MH, Mofrad M, Schellekens H. Interferon beta: from molecular level to therapeutic effects. *Int Rev Cell Mol Biol* 2016; 326: 343-372.
<https://doi.org/10.1016/bs.ircmb.2016.06.001>
 PMid:27572132

[2] De Andrea M, Ravera R, Gioia D, Gariglio M, Landolfo S. The interferon system: an overview. *Eur J Paediatr Neurol* 2002; 6: A41-A46.
<https://doi.org/10.1053/ejpn.2002.0573>
 PMid:12365360

- [34] Vervordeldonk MJ, Aalbers CJ, Tak PP. Interferon β for rheumatoid arthritis: new clothes for an old kid on the block. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 157-158.
<https://doi.org/10.1136/ard.2008.097899>
PMid:19139202
- [35] Smeets TJ, Dayer JM, Kraan MC, Versendaal J, Chicheportiche R, Breedveld FC, Tak PP. The effects of interferon- β treatment on synovial inflammation and expression of metalloproteinases in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 270-274.
[https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200002\)43:2<270::AID-ANR5>3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200002)43:2<270::AID-ANR5>3.0.CO;2-H)
- [36] Genovese MC, Chakravarty EF, Krishnan E, Moreland LW. A randomized, controlled trial of interferon- β -1a (Avonex®) in patients with rheumatoid arthritis: a pilot study [ISRCTN03626626]. *Arthritis Res Ther* 2003; 6: 1-5.
- [37] Heidari N, Abbasi H, Namaki S, Hashemi SM. Application of extracellular vesicles in the treatment of inflammatory bowel disease. *Koomesh* 2020; 22: 209-219.
<https://doi.org/10.29252/koomesh.22.2.209>
- [38] Burger D, Travis S. Conventional medical management of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011; 140: 1827-1837. e2.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.02.045>
PMid:21530749
- [39] Nikolaus S, Rutgeerts P, Fedorak R, Steinhart A, Wild G, Theuer D, Möhrle J, Schreiber S. Interferon β -1a in ulcerative colitis: a placebo controlled, randomised, dose escalating study. *Gut* 2003; 52: 1286-1290.
<https://doi.org/10.1136/gut.52.9.1286>
PMid:12912859 PMCID:PMC1773804
- [40] Madsen S, Schlichting P, Davidsen B, Nielsen O, Federspiel B, Riis P, Munkholm P. An open-labeled, randomized study comparing systemic interferon- α -2A and prednisolone enemas in the treatment of left-sided ulcerative colitis. *The Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1807-1815.
[https://doi.org/10.1016/S0002-9270\(01\)02438-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9270(01)02438-8)
<https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.03875.x>
PMid:11419834
- [41] Rossi CP, Hanauer SB, Tomasevic R, Hunter JO, Shafraan I, Graffner H. Interferon beta-1a for the maintenance of remission in patients with Crohn's disease: results of a phase II dose-finding study. *BMC Gastroenterol* 2009; 9: 1-10.
<https://doi.org/10.1186/1471-230X-9-22>
PMid:19302707 PMCID:PMC2674451
- [42] McFarland AP, Savan R, Wagage S, Addison A, Ramakrishnan K, Karwan M, et al. Localized delivery of interferon- β by *Lactobacillus* exacerbates experimental colitis. *PLoS One* 2011; 6: e16967.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016967>
PMid:21365015 PMCID:PMC3041828
- [43] Mitoro A, Yoshikawa M, Yamamoto K, Mimura M, Yoshikawa Y, Shirou A, et al. Exacerbation of ulcerative colitis during alpha-interferon therapy for chronic hepatitis C. *Intern Med* 1993; 32: 327-331.
<https://doi.org/10.2169/internalmedicine.32.327>
PMid:8102914
- [44] Schott E, Paul F, Wuerfel JT, Zipp F, Rudolph B, Wiedenmann B, Baumgart DC. Development of ulcerative colitis in a patient with multiple sclerosis following treatment with interferon β 1a. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 3638-3640.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i26.3638>
PMid:17659718 PMCID:PMC4146807
- [45] Spiegel M, Pichlmair A, Mühlberger E, Haller O, Weber F. The antiviral effect of interferon-beta against SARS-coronavirus is not mediated by MxA protein. *J Clin Virol* 2004; 30: 211-213.
<https://doi.org/10.1016/j.jcv.2003.11.013>
PMid:15135736 PMCID:PMC7128634
- [46] Cinatl J, Morgenstern B, Bauer G, Chandra P, Rabenau H, Doerr H. Treatment of SARS with human interferons. *The Lancet* 2003; 362: 293-294.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14483-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14483-2)
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13973-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13973-6)
- [47] Payandemehr P, Azhdarzadeh M, Bahrami-Motlagh H, Hadadi A, Najmeddin F, Shahmirzaei S, et al. Interferon beta-1a as a Candidate for COVID-19 treatment; an open-label single-arm clinical trial. *Adv J Emerg Med* 2020; 4: e51.
- [48] Davoudi-Monfared E, Rahmani H, Khalili H, Hajiabdolbaghi M, Salehi M, Abbasian L, et al. A randomized activation associated with increase in CTLA4 and Fas molecules in multiple sclerosis patients treated with IFN- β . *J Interferon Cytokine Res* 2007; 27: 865-874.
<https://doi.org/10.1089/jir.2007.0018>
PMid:17970696
- [19] Hojati Z, Kay M, Dehghanian F. Mechanism of action of interferon beta in treatment of multiple sclerosis. *Multiple sclerosis: Elsevier*; 2016. p. 365-92.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800763-1.00015-4>
- [20] Huang H, Ito K, Dangond F, Dhib-Jalbut S. Effect of interferon beta-1a on B7. 1 and B7. 2 B-cell expression and its impact on T-cell proliferation. *J Neuroimmunol* 2013; 258: 27-31.
<https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2013.02.010>
PMid:23489746
- [21] Dhib-Jalbut S, Marks S. Interferon- β mechanisms of action in multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 74: S17-S24.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181c97d99>
PMid:20038758
- [22] Sadler AJ, Williams BR. Interferon-inducible antiviral effectors. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 559-568.
<https://doi.org/10.1038/nri2314>
PMid:18575461 PMCID:PMC2522268
- [23] González-Navajas JM, Lee J, David M, Raz E. Immunomodulatory functions of type I interferons. *Nat Rev Immunol* 2012; 12: 125-135.
<https://doi.org/10.1038/nri3133>
PMid:22222875 PMCID:PMC3727154
- [24] Reang P, Gupta M, Kohli K. Biological response modifiers in cancer. *MedGenMed* 2006; 8: 33.
- [25] Kuo PC, Scofield BA, Yu IC, Chang FL, Ganea D, Yen JH. Interferon- β modulates inflammatory response in cerebral ischemia. *J Am Heart Assoc* 2016; 5: e002610.
<https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002610>
PMid:26747000 PMCID:PMC4859377
- [26] Cudrici C, Niculescu T, Niculescu F, Shin ML, Rus H. Oligodendrocyte cell death in pathogenesis of multiple sclerosis: Protection of oligodendrocytes from apoptosis by complement. *J Rehab Res Dev* 2006; 43.
<https://doi.org/10.1682/JRRD.2004.08.0111>
PMid:16847778
- [27] Loma I, Heyman R. Multiple sclerosis: pathogenesis and treatment. *Current Neuropharmacol* 2011; 9: 409-416.
<https://doi.org/10.2174/157015911796557911>
PMid:22379455 PMCID:PMC3151595
- [28] Shrivastav M, Niewold TB. Nucleic acid sensors and type I interferon production in systemic lupus erythematosus. *Front Immunol* 2013; 4: 319.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00319>
PMid:24109483 PMCID:PMC3791549
- [29] Theofilopoulos AN. TLRs and IFNs: critical pieces of the autoimmunity puzzle. *J Clin Invest* 2012; 122: 3464-3466.
<https://doi.org/10.1172/JCI63835>
PMid:23154274 PMCID:PMC3461918
- [30] Schwarting A, Paul K, Tschirner S, Menke J, Hansen T, Brenner W, Kelley VR, Relle M, Galle PR. Interferon- β : a therapeutic for autoimmune lupus in MRL-Faslpr mice. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3264-3272.
<https://doi.org/10.1681/ASN.2004111014>
PMid:16221871
- [31] Hamilton JA, Wu Q, Yang P, Luo B, Liu S, Li J, Matheyses AL, Sanz I, Chatham WW, Hsu HC. Cutting edge: intracellular IFN- β and distinct type I IFN expression patterns in circulating systemic lupus erythematosus B cells. *J Immunol* 2018; 201: 2203-2208.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.1800791>
PMid:30201809 PMCID:PMC6230322
- [32] Karonitsch T, Dalwigk K, Byrne R, Niedereiter B, Cetin E, Wanivenhaus A, Scheinecker C, Smolen J, Kiener H. IFN-gamma promotes fibroblast-like synoviocytes motility. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2010; 69: A63-A.
<https://doi.org/10.1136/ard.2010.129650k>
- [33] Page CE, Smale S, Carty SM, Amos N, Lauder SN, Goodfellow RM, et al. Interferon- γ inhibits interleukin-1 β -induced matrix metalloproteinase production by synovial fibroblasts and protects articular cartilage in early arthritis. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: 1-10.
<https://doi.org/10.1186/ar2960>
PMid:20307272 PMCID:PMC2888198

- [56] Panitch H, Goodin D, Francis G, Chang P, Coyle P, O'Connor P, et al. Benefits of high-dose, high-frequency interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis are sustained to 16 months: Final comparative results of the EVIDENCE trial. *J Neurol Sci* 2005; 239: 67-74.
<https://doi.org/10.1016/j.jns.2005.08.003>
PMid:16169561
- [57] Beheshti A, Birjandi B, Khosravi A, Ghafarzagdegan K. Autoimmune hepatitis induced by interferon beta therapy in a patient with multiple sclerosis. *Med J Mashhad Univ Med Sci* 2015; 58: 225-229. (Persian).
PMid:24102425 PMCID:PMC3927900
- [58] Rommer P, Zettl U, Kieseier B, Hartung HP, Menge T, Frohman E, et al. Requirement for safety monitoring for approved multiple sclerosis therapies: an overview. *Clin Exp Immunol* 2014; 175: 397-407.
<https://doi.org/10.1111/cei.12206>
PMid:20945995
- [59] Ricchi P, Ammirabile M, Costantini S, Cinque P, Lanza AG, Spasiano A, et al. The impact of previous or concomitant IFN therapy on deferiprone-induced agranulocytosis and neutropenia: a retrospective study. *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9: 875-881.
<https://doi.org/10.1517/14740338.2010.510831>
PMid:1919075
- [60] Nokta M, Loh J, Douidar SM, Ahmed AE, Pollard RB. Metabolic interaction of recombinant interferon- β and zidovudine in AIDS patients. *J Interferon Res* 1991; 11: 159-164.
<https://doi.org/10.1089/jir.1991.11.159>
PMid:22700816
- [61] Stewart N, Simpson S, van der Mei I, Ponsonby AL, Blizzard L, Dwyer T, et al. Interferon- β and serum 25-hydroxyvitamin D interact to modulate relapse risk in MS. *Neurology* 2012; 79: 254-260.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31825fded9>
PMid:33181328 PMCID:PMC7833906
- [62] Corominas M, Gastaminza G, Lobera T. Hypersensitivity reactions to biological drugs. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014; 24: 212-225.
- [63] Lublin F, Whitaker J, Eidelman B, Miller A, Arnason B, Burks J. Management of patients receiving interferon beta-1b for multiple sclerosis: report of a consensus conference. *Neurology* 1996; 46: 12-18.
<https://doi.org/10.1212/WNL.46.1.12>
PMid:8559358
- clinical trial of the efficacy and safety of interferon β -1a in treatment of severe COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother* 2020; 64: e01061-20.
<https://doi.org/10.1128/AAC.01061-20>
PMid:32661006 PMCID:PMC7449227
- [49] Hung IF, Lung KC, Tso EY, Liu R, Chung TW, 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. *The Lancet* 2020; 395: 1695-1704.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31042-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31042-4)
PMid:31924756 PMCID:PMC6954302
- [50] Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun* 2020; 11: 1-14.
<https://doi.org/10.1038/s41467-019-13940-6>
PMid:32544867 PMCID:PMC7275997
- [51] Dastan F, Nadji SA, Saffaei A, Marjani M, Moniri A, Jamaati H, et al. Subcutaneous administration of interferon beta-1a for COVID-19: A non-controlled prospective trial. *Int Immunopharmacol* 2020; 85: 106688.
<https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106688>
PMid:33181328 PMCID:PMC7833906
- [52] Khamis F, Al Naabi H, Al Lawati A, Ambusaidi Z, Al Sharji M, Al Barwani U, et al. Randomized controlled open label trial on the use of favipiravir combined with inhaled interferon beta-1b in hospitalized patients with moderate to severe COVID-19 pneumonia. *Int J Infect Dis* 2021; 102: 538-543.
<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.008>
PMid:33558300 PMCID:PMC8097459
- [53] 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: 196-206.
[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30511-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30511-7)
PMid:8483840
- [54] Dorgham K, Neumann AU, Decavele M, Luyt CE, Yssel H, Gorochov G. Considering personalized interferon beta therapy for COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother* 2021; 65: e00065-21.
<https://doi.org/10.1128/AAC.00065-21>
PMid:8483840
- [55] Chiang J, Gloff CA, Yoshizawa CN, Williams GJ. Pharmacokinetics of recombinant human interferon- β ser in healthy volunteers and its effect on serum neopterin. *Pharm Res* 1993; 10: 567-572.
<https://doi.org/10.1023/A:1018902120023>
PMid:8483840

Review Article

Review on Interferon beta: from cells to clinical usage

Fatemeh Hajilou (Pharm.D)¹, Pouya Youseflee (M.D)², Mehrnoosh Pashaei (Ph.D)³, Kimiya Bagheri (M.D)⁴, Bahador Bagheri (Ph.D)^{*5,6}

1 - School of Pharmacy, Islamic Azad University, Tehran, Iran

2 - Student Research Committee, School of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

3- Dept. of Immunology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4- George Eliot Hospital NHS Trust, College Street, Warwickshire, London, United Kingdom

5- Cancer Research Center, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

6- Center for Molecular Cardiology, University of Zurich, Schlieren, Switzerland

* Corresponding author. +98 9123268059 Bahadordvm@yahoo.com

Received: 28 Feb 2021; Accepted: 29 Aug 2021

Introduction: Interferon (IFN) was first introduced by Isaacs and Linddeman in 1957. It referred to a factor that could cause inhibition in the growth of the live influenza virus. Interferons are intracellular proteins that are involved in many cellular processes such as growth, proliferation, differentiation, metabolism of the extracellular matrix, apoptosis, and regulating immune responses. There are different intereferones. Amog them, interferons-beta (IFN- β) is a natural cytokine produced by immune cells in response to biological and chemical stimuli. Signal transduction of IFN- β is initiated throughout a heterodimeric receptor complex that is composed of IFNAR1 and IFNAR2; which leads to expression of various proteins via the Janus kinase (JAK)-signal transducer and activator of transcription (STAT) pathway as well as other pathways. In addition to antiviral effects of IFN- β , it has been shown to have therapeutic effects in some autoimmune diseases such as multiple sclerosis, rheumatoid arthritis and lupus. It has recently been shown that the use of IFN- β in combination with other antiviral compounds may be effective in treatment of Covid-19. In this review the various topics about IFN- β are investigated such as signalling pathways, biological functions, therapeutic effects, and side effects of IFN- β therapy.

Keywords: Interferon-beta, Signal Transduction, Therapeutic Uses, COVID-19, SARS-CoV-2, Autoimmune Diseases, biological functions, therapeutic effects, side effects