

# Respuesta inmune innata de interferón gamma en pacientes graves positivos a COVID-19

Innate immune response to interferon gamma in severe Covid-19 positive patients

Fabiola del Rocío Villalobos-Gómez<sup>1a</sup>, Anastacio Palacios-Marmolejo<sup>2b</sup>, Rogelio Salinas-Gutiérrez<sup>3c</sup>, Hugo Enrique Lagunes-Servín<sup>4d</sup>

## Resumen

**Introducción:** se ha demostrado que el SARS-CoV-2 está asociado con la activación de la inmunidad innata, observándose un aumento de neutrófilos, fagocitos mononucleares y células asesinas naturales, así como una disminución de las células T. El interferón desempeña papeles importantes para restringir los virus y es crucial porque participa tanto en la inmunidad innata como en la adaptativa. El interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) es una citocina que cumple un papel fundamental para mantener la homeostasis del organismo, tanto in vitro como in vivo.

**Objetivo:** se realizó un estudio inmunológico en el que se midieron las concentraciones de IFN- $\gamma$  en pacientes graves positivos a SARS-CoV-2.

**Material y métodos:** se trabajaron alrededor de 500 muestras de suero de pacientes con comorbilidad respiratoria similar al inicio de la enfermedad, utilizando como controles a pacientes sanos. Los sueros de las personas positivas a SARS-CoV-2 se procesaron mediante la técnica de ELISA. El tratamiento estadístico de los datos consistió en construir una base de datos con las absorbancias, que luego se transformaron en concentraciones en pg/ml.

**Resultados:** podemos inferir que la cantidad de expresión de IFN- $\gamma$  depende de las condiciones del paciente: entre más grave esté el paciente, mayor es la cantidad de expresión de esta citocina, con niveles basales que varían de 0 a 0.5  $\mu$ g/ml.

**Conclusión:** se sugiere que la respuesta de IFN- $\gamma$  es una parte importante para el control de la enfermedad. Se recomiendan terapias eficaces en el tratamiento de la COVID-19, las cuales conducirán a la implementación de enfoques terapéuticos que apunten a contrarrestar el sistema

## Abstract

**Background:** SARS-CoV-2 is associated with the activation of innate immunity, with an observed increase in neutrophils, mononuclear phagocytes, and natural killer cells, as well as a decrease in T cells. Interferon plays important roles in restricting viruses and is crucial because it participates in both innate and adaptive immunity. Gamma interferon (IFN- $\gamma$ ) is a cytokine that plays a fundamental role in maintaining homeostasis in the body, both in vitro and in vivo.

**Objective:** An immunological study was conducted to measure the concentrations of IFN- $\gamma$  in severe SARS-CoV-2-positive patients.

**Material and methods:** Around 500 sera from patients with similar respiratory comorbidities at the onset of the disease were analyzed, using healthy patients as controls. The sera from SARS-CoV-2-positive individuals were processed using the ELISA technique, and the statistical treatment of the data involved creating a database with the absorbance readings, which were then converted into concentrations in pg/ml.

**Results:** We can infer that the amount of IFN- $\gamma$  expression depends on the patient's condition; the more severe the patient's condition, the higher the expression of this cytokine compared to their baseline levels, ranging from 0 to 0.5  $\mu$ g/ml.

**Conclusion:** It is suggested that the IFN- $\gamma$  response plays an important role in controlling the disease, and effective therapies are recommended for the treatment of Covid-19, which will lead to the implementation of therapeutic approaches aimed at counteracting the immune system, especially in the more severe forms of the disease.

<sup>1</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona No. 3, Servicio de Patología. Aguascalientes, Aguascalientes, México

<sup>2</sup>Instituto de Salud del Estado de Aguascalientes, Laboratorio Estatal de Aguascalientes, Laboratorio de Biología Molecular. Aguascalientes, Aguascalientes, México

<sup>3</sup>Universidad Autónoma de Aguascalientes, Centro de Ciencias Básicas, Departamento de Estadística. Aguascalientes, Aguascalientes, México

<sup>4</sup>Instituto de Salud del Estado de Aguascalientes, Departamento de Investigación y Enseñanza. Aguascalientes, Aguascalientes, México

ORCID: 0000-0002-9082-1827<sup>a</sup>, 0009-0006-9353-0765<sup>b</sup>, 0000-0002-1669-4460<sup>c</sup>, 0000-0002-5843-3795<sup>d</sup>

**Palabras clave**  
COVID-19  
Inmunidad  
Interferón gamma

**Keywords**  
COVID-19  
Immunity  
Interferon gamma


**Fecha de recibido:** 02/08/2024

**Fecha de aceptado:** 12/12/2024

## Comunicación con:

Fabiola del Rocío Villalobos Gómez

 faby\_rvg@hotmail.com

 449 9105 5208

**Cómo citar este artículo:** Villalobos-Gómez FR, Palacios-Marmolejo A, Salinas-Gutiérrez R *et al.* Respuesta inmune innata de interferón gamma en pacientes graves positivos a COVID-19. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2025;63(2):e6353. doi: 10.5281/zenodo.14617070

## Introducción

El virus 2019-nCoV surgió el 31 de diciembre de 2019 en Wuhan, China, causando conmoción entre la comunidad médica y el resto del mundo. Esta nueva especie de coronavirus causó un gran número de fallecimientos en China, convirtiéndose en una emergencia de salud pública a nivel mundial.<sup>1</sup> Es un virus con alta homología con otros coronavirus patógenos, como los originados por zoonosis de murciélagos (SARS-CoV). Las herramientas de diagnóstico disponibles hasta el momento se han basado en: a) detección de genes virales, b) detección de anticuerpos humanos y c) detección de antígenos virales, siendo la detección de genes virales por RT-PCR la técnica más fiable.<sup>2,3,4</sup>

El interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) participa en la inmunidad innata y adaptativa. En la inmunidad innata, el IFN- $\gamma$  juega un papel importante en el absceso hepático amebiano inducido en ratones SCID (con alteración dirigida al gen del receptor de IFN- $\gamma$ ). Los linfocitos T y las células NK activadas producen este tipo de interferón, el cual participa en la regulación de las respuestas inmunes e inflamatorias. En los humanos, solo existe un tipo de IFN- $\gamma$ , que lo producen las células T activadas. El IFN- $\gamma$  es producido por las células Th1 y envía leucocitos al punto de infección, lo que resulta en inflamación. Además, estimula a los macrófagos para eliminar bacterias fagocitadas. En la inmunidad adaptativa, los linfocitos T sintetizan IFN- $\gamma$  en respuesta al reconocimiento del antígeno, y su síntesis aumenta por la IL-12 y la IL-18.<sup>3,4,5</sup>

Los IFN tipo I (IFN- $\alpha$  e IFN- $\beta$ ) y el IFN tipo II (IFN- $\gamma$ ) son componentes importantes de la respuesta inmunitaria del huésped a las infecciones virales. El IFN- $\gamma$  es sintetizado casi exclusivamente por células NK activadas y células T activadas en respuesta a las células infectadas por virus.<sup>4,6</sup>

Los genes inducidos por el IFN- $\gamma$  codifican muchas moléculas diferentes que participan en la potenciación de las respuestas inmunitarias adaptativas y en la función efectora de los macrófagos.<sup>3</sup>

El uso de IFN- $\gamma$  se ha empleado en tratamientos en animales para la dermatitis atópica en un estudio realizado por Yasukawa *et al.* El interferón desempeña roles importantes para restringir los virus.<sup>8</sup> Los interferones (IFN) son glicoproteínas capaces de proteger contra la infección viral, estimulando en células no infectadas la producción de proteínas que inhiben la replicación de los virus. Incluso en concentraciones muy bajas, pueden inhibir la replicación viral y la producción de proteínas virales, además de estimular la síntesis de proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I (favoreciendo la presentación

antigénica) y activar a los macrófagos y las células NK (asesinas naturales), que destruyen masivamente las células infectadas.<sup>3,9</sup>

La ausencia de producción de IFN- $\gamma$  o respuesta celular en humanos y animales de experimentación predispone significativamente al huésped a la infección microbiana, lo que valida la importancia fisiológica de esta citoquina en la prevención de enfermedades infecciosas.<sup>10</sup>

Las infecciones graves por SARS-CoV-2 se asocian con una desregulación inmunitaria que implica una producción reducida de interferones de tipo I y tipo III y una hipersecreción de citocinas proinflamatorias como IL-6, IFN- $\gamma$  y TNF $\alpha$ . En consecuencia, estos niveles elevados de citocinas tienen un efecto perjudicial en la supervivencia y proliferación de células T. Los macrófagos, neutrófilos y monocitos activados liberan citocinas proinflamatorias adicionales en respuesta al agotamiento de linfocitos, lo que amplifica la producción de una tormenta de citocinas. Esto contribuye a la rápida progresión de los pacientes a afecciones graves, como el síndrome de dificultad respiratoria aguda y la disfunción orgánica múltiple.<sup>1</sup>

En un estudio realizado por Chen *et al.* se encontró que la infección por SARS-CoV-2 afecta principalmente a los linfocitos T, particularmente a las células T CD4+ y CD8+, resultando en una disminución en los números de estas células, así como en la producción de IFN- $\gamma$  por las células T CD4+. Estos posibles marcadores inmunológicos pueden ser importantes debido a su correlación con la gravedad de la enfermedad en COVID-19. Por ello, se planteó el objetivo de investigar si existe una fuerte asociación entre la respuesta de IFN- $\gamma$  y la evolución clínica en pacientes positivos a COVID-19 en el estado de Aguascalientes, con el fin de proporcionar información sobre la posible terapia inmune.<sup>3</sup>

Aunque ningún tratamiento curativo ha demostrado de manera inequívoca su eficacia, la administración de medicamentos antivirales en la fase temprana de la enfermedad parece disminuir la replicación viral y la patogénesis. La terapia con interferón (IFN) reduce la duración y severidad de los síntomas, así como la mortalidad, si se administra a tiempo. Además, el tratamiento con anticuerpos monoclonales se traduce en menos hospitalizaciones y muertes en pacientes inmunocomprometidos.<sup>14,15</sup>

Recientemente, se ha introducido un novedoso método que permite una medición simple y rápida de la acumulación de productos de PCR durante la fase de reacción logarítmica lineal.<sup>16</sup> Existen estudios de cuantificación de la expresión de ARNm de IFN- $\gamma$  en esplenocitos.<sup>13</sup>

El objetivo principal del estudio es analizar tempranamente la respuesta de IFN- $\gamma$  en un sujeto recién infectado, ya que podría ayudar al médico a elegir la molécula adecuada para el manejo y así evitar formas graves de infección y hospitalización. Por lo tanto, la citoquina IFN- $\gamma$  ante COVID-19 se propone como una terapia inmunológica, favoreciendo una propuesta que incluye ensayos clínicos multicéntricos.

## Metodología

### Tipo de estudio

Es un estudio retrospectivo de características clínicas e inmunológicas de 500 pacientes con COVID-19, clasificados por morbilidades semejantes.<sup>8,13,18,19</sup>

### Obtención de muestras

Para este estudio, se analizaron 500 muestras de suero de pacientes graves de COVID-19 del estado de Aguascalientes, México. Las muestras se dividieron en cinco lotes, y cada lote contenía una muestra control de un paciente sano. Cada una de las muestras fue de pacientes positivos a SARS-CoV-2. Estos pacientes estuvieron hospitalizados y entubados.

### Características generales de los participantes

Los pacientes seleccionados para el estudio fueron hombres y mujeres de 25 a 45 años con comorbilidades similares, afectados por COVID-19, hospitalizados y diagnosticados como graves en diferentes hospitales generales de zona de Aguascalientes, quienes nos otorgaron el consentimiento informado para el procesamiento de sus muestras.

Cuantificación de IFN- $\gamma$  mediante técnica de ELISA. Se empleó el kit de ELISA de la marca *Peprotech* para identificar citocinas humanas IFN- $\gamma$  (*Peprotech* cat. 900-K27). Se forró la placa con el anticuerpo de captura en una concentración de 0.5  $\mu\text{g/ml}$ . Se agregó el *buffer* de bloqueo con 1% de BSA. Luego, se añadieron el estándar y las muestras de suero de pacientes graves de COVID-19 (100  $\mu\text{l}$ ), se forró la placa con el anticuerpo de detección en una concentración de 0.5  $\mu\text{g/ml}$ , se añadió la avidina peroxidasa 1:2000 del mismo kit de ELISA y se agregó ABTS (2,2-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid)) para determinar la absorbancia a 415 nm en un espectrofotómetro iMark™ Microplate Absorbance Reader (catalog #168-1130) de la

marca BIO-RAD. Se realizaron las pruebas por triplicado para cada suero de paciente.<sup>11,17</sup>

### Tratamiento estadístico

El tratamiento estadístico de los datos consistió en construir una base de datos con las absorbancias. Estas absorbancias se transformaron en concentraciones en pg/ml, y las cantidades en picogramos de IFN- $\gamma$  se sometieron a tratamiento estadístico mediante el tratamiento cúbico polinomial, como lo plantean Herman *et al.* Previamente, se realizó la prueba de normalidad de los datos y de base con línea. Se aplicó el modelo logístico de 4 parámetros a los tratamientos y se realizó una prueba post hoc con un valor de significancia estadística de  $p < 0.05$ . Para un análisis integral de la producción de IFN- $\gamma$  en los ensayos de este tipo, los gráficos correspondientes se realizaron con base en su expresión de los datos, los cuales fueron normalizados respecto al control y expresados como concentración en relación con el control.

## Resultados

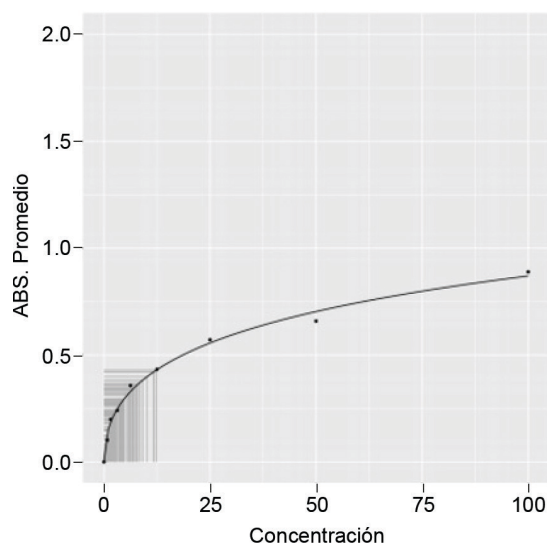
### Cuantificación de IFN- $\gamma$ por método de ELISA

Las muestras, al ser divididas en bloques, y cada lote con una muestra control, muestran una curva patrón en color negro y las absorbancias de los pacientes con sus respectivas concentraciones en líneas grises, en un modelo logístico de cuatro parámetros. Con esto, podemos inferir que la cantidad de expresión de IFN- $\gamma$  depende de las condiciones del paciente; entre más grave esté el paciente, mayor será la cantidad de expresión de esta citoquina, con niveles basales que van de 0 a 0.5  $\mu\text{g/ml}$ .

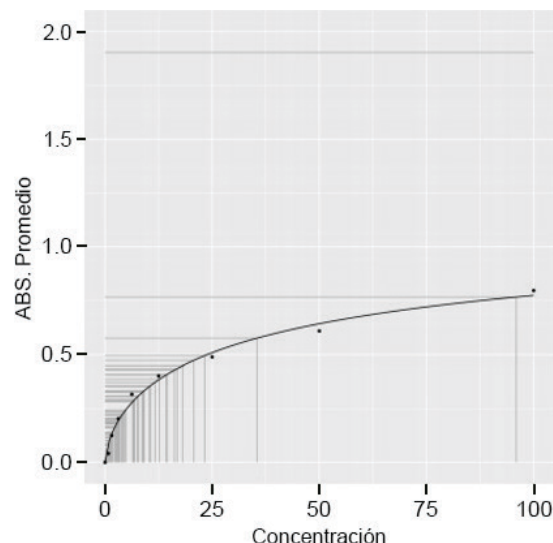
Las gráficas muestran diferentes concentraciones de IFN- $\gamma$  en pacientes graves por COVID-19, donde las curvas patrón aparecen en color negro, junto con las absorbancias de los pacientes y sus respectivas concentraciones en líneas de color gris, en un modelo logístico de 4 parámetros elaborado con el programa R. Podemos inferir que la cantidad de expresión de IFN- $\gamma$  depende de las condiciones del paciente: entre más grave esté el paciente, mayor es la cantidad de expresión de esta citocina (bloques 3c y 4d). En pacientes con menor sintomatología, la citocina IFN- $\gamma$  se expresa en niveles basales (bloques 1a, 2b y 5e)

**Figura 1** Agrupaciones por bloque de pacientes graves a COVID-19

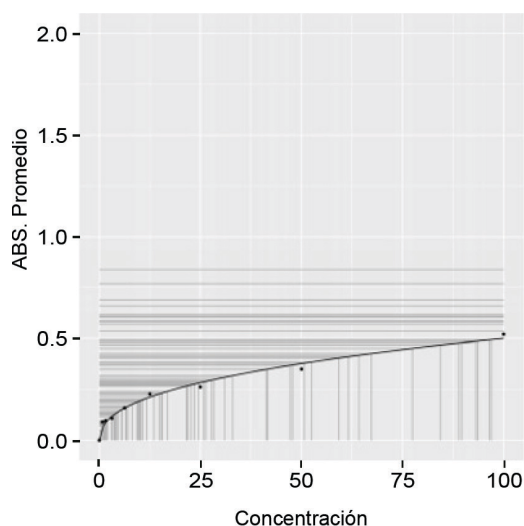
a) Bloque 1



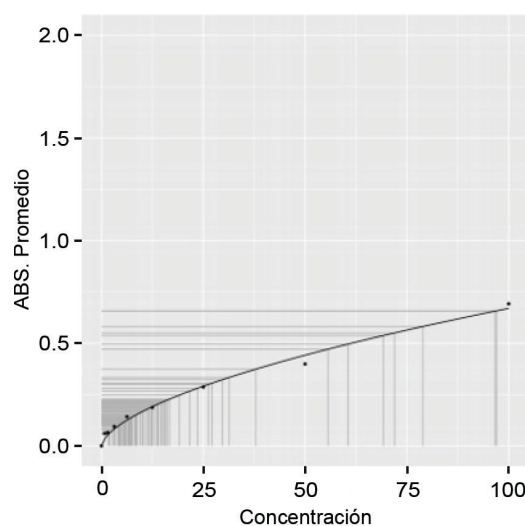
b) Bloque 2



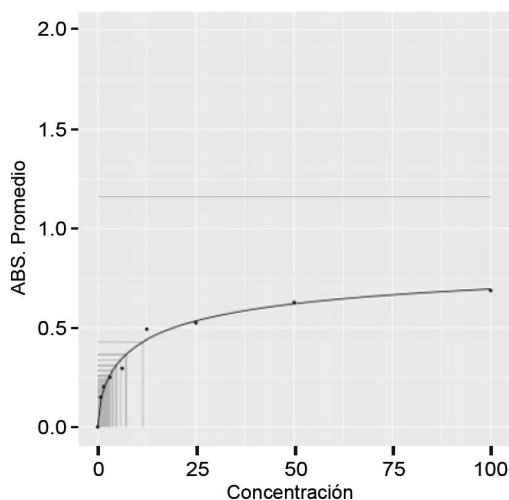
c) Bloque 3



d) Bloque 4



e) Bloque 5



## Discusión

La expresión de IFN- $\gamma$  en pacientes graves por SARS-CoV-2 es casi nula en pacientes asintomáticos, pero en pacientes graves con respirador, esta citocina rebasa los niveles de la curva patrón empleada. El análisis multivariable al que fueron sometidas las muestras señala que en los lotes 1 y 5 se observan cantidades basales que van de 0 a 0.5  $\mu\text{g/ml}$ , lo cual indica que estos pacientes presentan una menor sintomatología frente al COVID-19. En comparación, en el lote 3, donde los pacientes superan los 0.5  $\mu\text{g/ml}$ , se encontraban en un estado grave e intubados, lo que concuerda con los estudios realizados por Benedetta *et al.*, quienes demostraron que los pacientes

con COVID-19 gravemente enfermos expresaban niveles más altos de IFN en sus vías respiratorias superiores en comparación con los pacientes con COVID-19 leve.<sup>20</sup> Según estos resultados, Gocher *et al.* sugieren que el interferón-γ es una citocina con actividades protumorales y antitumorales, que podría servir como nexo para la respuesta a la inmunoterapia.<sup>21</sup> Por otro lado, estudios realizados por Viox *et al.* indican que tanto la falta como el exceso en la producción de IFN pueden tener efectos negativos en la respuesta de los pacientes a COVID-19, ya que los niveles insuficientes de señalización de IFN tienden a provocar una replicación viral descontrolada, mientras que los niveles elevados de señalización de IFN impulsan la expresión génica inflamatoria, la hipercitoquinemia y, finalmente, la inmunopatología, situación observada en los pacientes intubados.<sup>22</sup> Asimismo, en un estudio realizado por Mansoor *et al.*, en el que se estudiaron 136 pacientes infectados por SARS-CoV-2, se encontraron niveles elevados de diversas citocinas, demostrando que el IFN-γ es un potente marcador de la gravedad de la enfermedad y puede identificarse como un indicador de la progresión de la enfermedad, así como un objetivo terapéutico.<sup>23</sup>

Las pruebas serológicas no diagnostican directamente la presencia del virus, sino las moléculas del sistema inmunitario (inmunoglobulinas/anticuerpos), como IgM e IgG, que produce el organismo cuando entra en contacto con el virus. Las pruebas de IgG/IgM podrían desempeñar un papel central en la lucha contra COVID-19 al clasificar con precisión a las personas que desarrollaron una respuesta inmune debido a la infección por SARS-CoV-2. Aunque las pruebas serológicas son adecuadas para el diagnóstico indirecto, la exploración de la inmunidad y las estadísticas de la tasa de mortalidad, las cantidades de anticuerpos producidos en los primeros días de la infección.<sup>2,24</sup>

Los niveles de IFN-γ como modulador de respuesta inmune fueron predictivos al observar que, en hombres mayores de 65 años, con al menos una comorbilidad y sin vacunar, el riesgo de gravedad era alto. En cambio, en sujetos jóvenes, sanos y vacunados, el riesgo era bajo. Por lo tanto, nuestros datos sugieren que la respuesta de IFN-γ, evaluada mediante inmunoensayo funcional, podría ser una herramienta para predecir el riesgo de gravedad por infección temprana o posterior por SARS-CoV-2.<sup>5,25</sup>

Es esencial que aprendamos a detectar y manejar las alteraciones de la enfermedad posaguda de larga duración y propongamos herramientas para un diagnóstico eficiente, así como estrategias de tratamiento específicas.<sup>26</sup> Recientemente se completó un estudio de fase 3 destinado a encontrar un modulador inmunológico de las citocinas para sujetos con COVID-19 grave. El nombre del ensayo fue

“*Survival Trial Using Cytokines in COVID-19*” (STRUCK).<sup>27</sup> La citocina IFN-γ ante COVID-19 se propone como terapia inmunológica, favoreciendo una propuesta que incluye ensayos clínicos multicéntricos, ya que no aparece en el Registro Nacional de Ensayos Clínicos (Cofepri). Los tiempos de detección de la enfermedad al detectar IgG contra SARS-CoV-2 mediante la técnica de ELISA se implementan como un protocolo para desarrollar estudios serológicos a la población sana y a los que están enfermos, con el fin de que se recuperen lo más pronto posible. La terapia inmunológica con IFN-γ podría ser eficaz.<sup>9</sup>

Una respuesta antiviral óptima se acompaña de la activación de respuestas inmunitarias beneficiosas, al mismo tiempo que limita las respuestas potencialmente dañinas. Se ha demostrado que la estimulación con IFN tipo II mejora la expresión del MHC II y la presentación de antígenos.<sup>6</sup> De igual manera, en estudios realizados por Wang *et al.*, que midieron las relaciones causales entre las IL, los IFN y la COVID-19, se llegó a la conclusión de que aún no estaban claras. Realizaron un análisis de aleatorización mendeliana entre la COVID-19 y 47 citocinas, incluidas 35 IL y 12 IFN. Como resultado, identificaron que un IFN (IFN-W1) y cinco IL (IL-5, IL-6, IL-13, IL-16 e IL-37) reducen significativamente el riesgo de COVID-19.<sup>28</sup>

Aunque aún quedan muchas preguntas, el análisis temprano de la respuesta de IFN-γ en un contacto o en un sujeto recién infectado podría ayudar al médico a elegir la molécula adecuada para el manejo y así evitar formas graves de infección y hospitalización.<sup>14,29,30</sup>

## Conclusiones

El análisis temprano de la respuesta de IFN-γ en sujetos recientemente infectados con SARS-CoV-2 ayudaría al médico a elegir el tratamiento adecuado para evitar las formas graves de infección. Una parte importante para el control de la enfermedad, por su eficacia contra infecciones virales y la seguridad con efectos secundarios mínimos, es mediante inmunoensayos. La aplicación de terapias basadas en IFN-γ podría ser crucial para reducir significativamente la carga viral y disminuir la gravedad de la enfermedad. La implementación de enfoques terapéuticos apunta a contrarrestar el sistema inmunológico y la tormenta de citocinas, con resultados positivos, especialmente en las formas más graves de COVID-19, con el objetivo de generar la evidencia necesaria para la toma de decisiones oportunas, certeras, eficaces e informadas, además de desarrollar y validar una herramienta para diagnóstico o pronóstico, sensible y específica contra COVID-19. Esta investigación es inmediata y favorece los acercamientos con metas disponibles y accesibles a corto



plazo, dirigidos a contribuir a la contención y mitigación de la pandemia, optimizando los recursos del país al invertir en un tratamiento de bajo costo y con grandes avances en la recuperación de diversas enfermedades inmunológicas.

## Agradecimientos

Agradecemos el apoyo general del Laboratorio Estatal de Aguascalientes por los materiales y financiamiento

de los reactivos. Agradecemos al Conacyt por su apoyo económico para llevar a cabo esta investigación. Este proyecto se encuentra en evaluación por el comité de ética e investigación de SIRELCIS.

.....  
**Declaración de conflicto de interés:** los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

## Referencias

1. Senevirathne TH, Wekking D, Swain JWR, et al. COVID-19: From emerging variants to vaccination. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2024;76:127-41.
2. Yüce M, Filiztekin E, Özkaya KG. COVID-19 diagnosis -A review of current methods. *Biosens Bioelectron.* el 15 de enero de 2021;172:112752.
3. Beladiya J, Kumar A, Vasava Y, Parmar K, et al. Safety and efficacy of COVID-19 vaccines: A systematic review and meta-analysis of controlled and randomized clinical trials. *Rev Med Virol.* 2024;34(1):e2507.
4. Krammer F. The role of vaccines in the COVID-19 pandemic: what have we learned? *Semin Immunopathol.* 2024;45(4-6):451-68.
5. Villalobos-Gómez FDR, García-Lorenzana M, Escobedo G, et al. *Entamoeba histolytica* L220 induces the in vitro activation of macrophages and neutrophils and is modulated by neurotransmitters. *Acta Parasitol.* 2018;63(2):270-9.
6. Anjum FR, Anam S, Abbas G, et al. Type I IFNs: A Blessing in Disguise or Partner in Crime in MERS-CoV-, SARS-CoV-, and SARS-CoV-2-Induced Pathology and Potential Use of Type I IFNs in Synergism with IFN- $\gamma$  as a Novel Antiviral Approach Against COVID-19. *Viral Immunol.* 2021;34(5):321-9.
7. Liu W, Zhang S, Wang J. IFN- $\gamma$ , should not be ignored in SLE. *Front Immunol.* 2022;13:954706.
8. Alspach E, Lussier DM, Schreiber RD. Interferon  $\gamma$  and Its Important Roles in Promoting and Inhibiting Spontaneous and Therapeutic Cancer Immunity. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* e2019;11(3):a028480.
9. Yasukawa K, Saito S, Kubo T, et al. Low-dose recombinant canine interferon-gamma for treatment of canine atopic dermatitis: an open randomized comparative trial of two doses. *Vet Dermatol.* 2010;21(1):42-9.
10. Fernández-Rúa JM. Interferón: Hallazgo clave contra infección por coronavirus. *biotechmagazineandnews.com.* 2020 [citado el 25 de abril de 2020]. Disponible en: <https://biotechmagazineandnews.com/interferon-hallazgo-clave-contra-infeccion-por-coronavirus/>
11. Cantell K, Pirhonen J. IFN-gamma enhances production of IFN-alpha in human macrophages but not in monocytes. *J Interferon Cytokine Res Off J Int Soc Interferon Cytokine Res.* 1996;16(6):461-3.
12. Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. The roles of IFN gamma in protection against tumor development and cancer immunomodulation. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2002;13(2):95-109.
13. Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest.* 2020;130(5):2620-2629.
14. Cremoni M, Allouche J, Graça D, et al. Low baseline IFN- $\gamma$  response could predict hospitalization in COVID-19 patients. *Front Immunol.* 2022;13:953502.
15. Fess LJ, Fell A, O'Toole S, et al. COVID-19 Death Determination Methods, Minnesota, USA, 2020-20221. *Emerg Infect Dis.* 2024;30(7):1352-60.
16. Huang TC, Liang KH, Chang TJ, et al. Structure-based approaches against COVID-19. *J Chin Med Assoc.* 2024;87(2):139.
17. Hein J, Schellenberg U, Bein G, et al. Quantification of murine IFN-gamma mRNA and protein expression: impact of real-time kinetic RT-PCR using SYBR green I dye. *Scand J Immunol.* 2001;54(3):285-91.
18. Palacios-Cruz M, Santos E, Velázquez-Cervantes MA, et al. COVID-19, a worldwide public health emergency. *Rev Clin Esp.* 2021;221(1):55-61.
19. Mata-Espinosa DA, Hernández-Pando R. Interferón gamma: aspectos básicos, importancia clínica y usos terapéuticos. *Rev Investig Clínica.* 2008;60(5):421-31.
20. Sposito B, Broggi A, Pandolfi L, et al. The interferon landscape along the respiratory tract impacts the severity of COVID-19. *Cell.* 2021;184(19):4953-4968.e16.
21. Gocher AM, Workman CJ, Vignali DAA. Interferon- $\gamma$ : teammate or opponent in the tumour microenvironment? *Nat Rev Immunol.* 2022;22(3):158-72.
22. Viox EG, Bosinger SE, Douek DC, et al. Harnessing the power of IFN for therapeutic approaches to COVID-19. *J Virol.* 2024;98(5):e01204-23.
23. Mansoor S, Butt AR, Bibi A, et al. Expression of IFN-Gamma is significantly reduced during severity of covid-19 infection in hospitalized patients. *PloS One.* 2023;18(9):e0291332.
24. González-Sánchez N, Armada-Esmores Z, Llópiz-Casanova L. Propiedades de los interferones y su acción antitumoral. 2017;21(3). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30432017000300002](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30432017000300002)
25. Ivashkiv LB. IFN $\gamma$ : signalling, epigenetics and roles in immunity, metabolism, disease and cancer immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* 2018;18(9):545-58.
26. de Castro GS, Gama LR, Ramos AF, et al. Post-COVID-19 condition: systemic inflammation and low functional exercise capacity. *Front Nutr.* 2024;11:1295026.
27. Choi HS, Choi AY, Kopp JB, et al. Review of COVID-19 Therapeutics by Mechanism: From Discovery to Approval. *J Korean Med Sci.* 2024;39(14):e134.
28. Wang C, Wang X, Zhang S, et al. Causal relationships be-

- tween interleukins, interferons and COVID-19 risk: a Mendelian randomization study. *Int J Environ Health Res.* 2024;34(5):2387–96.
29. Ng CT, Fong LY, Abdullah MNH. Interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ): Reviewing its mechanisms and signaling pathways on the regulation of endothelial barrier function. *Cytokine.* 2023;166:156208.
30. Todorović-Raković N, Whitfield JR. Between immunomodulation and immunotolerance: The role of IFN $\gamma$  in SARS-CoV-2 disease. *Cytokine.* 2021;146:155637.