

Sclerosi multipla: le basi razionali dell'immunosoppressione

Paolo Gallo

Centro Specializzato per la Sclerosi Multipla della Regione Veneto (CeSMuV), Dipartimento di Neuroscienze, Azienda Ospedaliera-Università degli Studi di Padova, Padova

Introduzione

La sclerosi multipla (SM) è una malattia autoimmune cronica del sistema nervoso centrale (SNC) che produce gradi diversi di infiammazione a carico della sostanza bianca e della sostanza grigia. Quest'ultima è sede di un diffuso e lentamente progressivo processo infiammatorio che presenta caratteristiche quali/quantitative diverse dall'infiammazione che avviene nella sostanza bianca e che verosimilmente induce l'attivazione di meccanismi neurotossici responsabili del danno dendritico, della perdita neuronale e dell'atrofia della sostanza grigia corticale e profonda. Studi di istopatologia e di neuroimaging hanno dimostrato che il danno della sostanza grigia correla con il progressivo accumulo di disabilità che caratterizza il decorso della malattia [1].

La soppressione della risposta autoimmunitaria che sottende l'infiammazione cerebrale è l'obiettivo primario della terapia della SM. Le terapie immu-

nosoppressive vengono avviate con l'obiettivo di modificare l'assetto immunitario del paziente riducendo rapidamente l'attività e/o il numero dei linfociti T e B autoreattivi circolanti nel sangue periferico. La terapia immunosoppressiva ideale dovrebbe basarsi su un meccanismo di azione rapido (possibilmente immediato) e con effetti prolungati, anche se transitori, seguiti da una fase di ripopolazione linfocitaria che "rimodelli" il network/repertorio linfocitario circolante.

L'uso più frequente nella pratica clinica dei farmaci immunosoppressori avviene nelle fasi più avanzate della malattia, in particolare quando altri farmaci immunomodulatori hanno fallito e la malattia è particolarmente attiva sia dal punto di vista clinico che radiologico; in questi casi si usa la definizione di "rescue therapy". Con questa modalità di utilizzo, tuttavia, le possibilità di modificare il decorso della malattia nel lungo termine, incidendo sui meccanismi che ne determinano la cronicizzazione, sono alquanto limitate.

L'uso più razionale e incisivo di una terapia immunosoppressoria efficace e persistente è all'inizio della SM, non solo come terapia delle forme aggressive all'esordio clinico, ma come vera terapia "induttiva", rivolta a modificare/sopprimere i meccanismi che si ritiene giochino un ruolo rilevante nel mantenimento e nella progressione dell'autoimmunità, quali il reclutamento di cloni linfocitari nel

Indirizzo per la corrispondenza:

Paolo Gallo
e-mail: paolo.gallo@unipd.it

Accettato: 05/10/2015 - Pubblicato online: 24/11/2015

© 2015 The Authors. This article is published by HPS Srl and licensed under Creative Commons Attribution-NC-ND 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0). Any commercial use is not permitted and is subject to Publisher's permissions. Full information is available at www.aboutpharma.com/publishing/riviste/aboutopen/

SNC, la liberazione di antigeni criptici (oligodendrocitari e neuronali) e i meccanismi di inter- e intra-molecular spreading.

Le caratteristiche ideali di un farmaco immunosoppressivo per la SM dovrebbero quindi essere le seguenti: rapida azione biologica (eliminazione immediata dei linfociti patogeni), rapido impatto sui parametri clinici e radiologici (l'azione biologica deve tradursi in un effetto clinico immediato e significativo), effetti positivi persistenti nel tempo (se possibile anni), bassa frequenza di somministrazioni e bassi costi legati alla gestione del paziente, un rapporto efficacia/sicurezza accettabile (in particolare, basso rischio di neoplasie e di infezioni opportunistiche potenzialmente fatali). Sfortunatamente, i farmaci immunosoppressori più efficaci fino a oggi usati nella SM, mitoxantrone e ciclofosfamide, comportavano importanti effetti collaterali al momento della somministrazione (legati alla citotossicità diretta con rilascio di citochine), effetti collaterali legati alla citotossicità non-specifica (es., danno epatico, cardiaco e vescicale), rischio di eventi avversi anche potenzialmente fatali (es., comparsa di leucemia mieloide acuta in 1:120 pazienti trattati con mitoxantrone, con mortalità del 30%) [2]; rischio di cistite emorragica e carcinoma della vescica in pazienti trattati con ciclofosfamide per lunghi periodi e alte dosi cumulative [3].

L'avvento di anticorpi monoclonali ad azione citolitica, in grado di indurre la deplezione o la soppressione funzionale di una o più sottopopolazioni linfocitarie, costituisce un rilevante passo in avanti nella terapia immunosoppressiva della SM. Un'immunosoppressione parziale può essere tuttavia ottenuta agendo su diversi target molecolari espressi sui linfociti e sulle cellule presentanti l'antigene (**Figura 1**), nonché sulle citochine e sui loro recettori. Non vi è dubbio che tali farmaci sostituiranno definitivamente i farmaci immunosoppressori che agiscono sul DNA, caratterizzati da un elevato rischio oncogeno.

In questa rassegna si parlerà soltanto delle terapie immunosoppressive attualmente disponibili e di quelle in avanzata fase di sperimentazione (*trials*

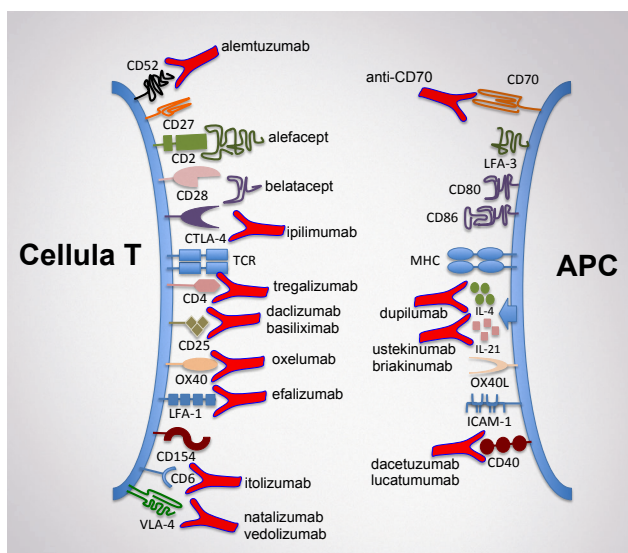


Figura 1. Un elevato numero di anticorpi monoclonali (-mab) e di molecole di fusione (-cept) sono in fase di sperimentazione nelle malattie autoimmunitarie. Molti hanno come antigeni target molecole co-stimolatorie espresse dai linfociti T e/o B, altri hanno i loro target nella cellula presentante l'antigene (APC). In questa figura ne sono stati rappresentati alcuni. Alemtuzumab e natalizumab sono stati approvati per il trattamento della sclerosi multipla recidivante-remittente (SMRR).

di fase III) nelle malattie autoimmuni. La bibliografia è essenziale e costituita da review selezionate sui singoli argomenti.

Sopprimere l'autoimmunità

La terapia ideale per le malattie infiammatorie autoimmunitarie, incluse quelle del SNC, dovrebbe sopprimere soltanto lo specifico processo patologico che danneggia il tessuto (e.g., inducendo tolleranza immunitaria verso determinati antigeni tissutali) risparmiando il restante network immunitario, garantendo quindi le risposte immunitarie contro i patogeni ed evitando l'insorgenza di neoplasie. Attualmente questo non è possibile. È un dato di fatto che i migliori risultati terapeutici nelle malattie autoimmuni si ottengono con farmaci fortemente immunosoppressori, e spesso con combinazioni di più farmaci, che tuttavia espongono i pazienti a eventi avversi, talora severi.

Il sistema immunitario può essere completamente soppresso solo con trattamenti citotossici particolarmente intensi, tali da produrre una deplezione cellulare negli organi emopoietici e linfoidi, come avviene nelle fasi dette di “condizionamento” che precedono il trapianto di cellule staminali emopoietiche. Le strategie immunosoppressive che possono essere applicate nella routine clinica sono rivolte a eliminare i linfociti circolanti e quindi producono necessariamente un'immunosoppressione “parziale”. Va tuttavia sottolineato che anche le immunosoppressioni parziali/selettive possono in realtà tradursi in un più ampio *range* di effetti immunologici. Le singole sottopopolazioni cellulari del sistema immunitario fanno parte di un complesso network di microsistemi interdipendenti e quindi nessuna azione selettiva su cellule o mediatori solubili esaurisce i suoi effetti sul singolo “specifico” target. L'eliminazione/soppressione funzionale di uno o più componenti/messaggi può portare a una cascata di eventi positivi o tradursi in modificazioni indesiderate. Inoltre, l'assetto pro-infiammatorio del network immunitario è probabilmente diverso nelle diverse malattie autoimmuni e questo rende difficile prevedere l'effetto delle terapie nelle diverse malattie e può spiegare perché anticorpi monoclonali che si sono dimostrati efficaci in una determinata malattia si siano rivelati non efficaci o perfino dannosi in altre malattie.

Diversi stati di immunosoppressione possono essere ottenuti con farmaci che possiedono meccanismi differenti di azione. Tra questi possiamo riconoscere i seguenti:

1) **Deplezione.** È possibile modificare quantitativamente il repertorio linfocitario circolante mediante deplezione dei linfociti T, linfociti B o di entrambe le sottopopolazioni.

A) La *deplezione dei linfociti B* può essere ottenuta con anticorpi monoclonali diretti contro il CD20 [6, 7], quali **rituximab**, **ocrelizumab** e **ofatumumab** (tutti in corso di sperimentazione nella SM). Anche in questo caso l'azio-

ne immunosoppressoria non si limita al venire meno della produzione di autoanticorpi patogeni, ma comporta effetti su molteplici azioni sia stimolatorie che regolatorie svolte dai linfociti B sui linfociti T e sulle cellule presentanti l'antigene, con un'azione immunosoppressoria finale alquanto complessa e per certi aspetti non ancora chiarita (**Figura 2**). Sono stati recentemente resi noti i dati dei *trials* di Fase III con ocrelizumab nelle forme *relapsing-remitting* e in quelle primarie progressive di SM. Nelle forme *relapsing-remitting* ocrelizumab si è dimostrato superiore all'interferone beta ad alte dosi e alta frequenza di somministrazione in tutti i parametri clinici e di risonanza magnetica. Nelle forme primarie progressive è stata osservata una riduzione dell'accumulo di disabilità confermata a sei mesi. Un'azione soppressoria sui processi di maturazione, espansione clonale e attivazione dei linfociti B si può ottenere con altri anticorpi monoclonali attualmente non testati nella SM, ma provati in altre malattie autoimmunitarie o in patologie emato-oncologiche, quali **epratuzumab** (anti-CD22), **belimumab** (anti-BAFF), **tocilizumab** (anti-IL-6) e **lumiliximab** (mAb anti-IL-23).

B) Una *deplezione completa e immediata dei linfociti T e B* può essere ottenuta con **alemtuzumab** [8-10], un anticorpo monoclonale umanizzato appartenente alla classe 1 delle immunoglobuline, montante catene leggere di tipo k (IgG1k), che riconosce il cluster di differenziazione CD52 (**Figura 3**). L'antigene CD52 è una proteina di 12 aminoacidi, di peso molecolare 21-28 kD, ancorata al glicosilfosfatidilinositolo ed espressa ad alte concentrazioni sulle membrane cellulari dei linfociti B e T e a concentrazioni molto più basse sulle cellule *natural killer* (NK) e su quelle della linea monocitica/macrofagica, mentre i neutrofili, le cellule dendritiche e le cellule staminali del midollo osseo non esprimono tale molecola [11]. Sebbene al CD52 sia stata assegnata una funzione anti-ag-

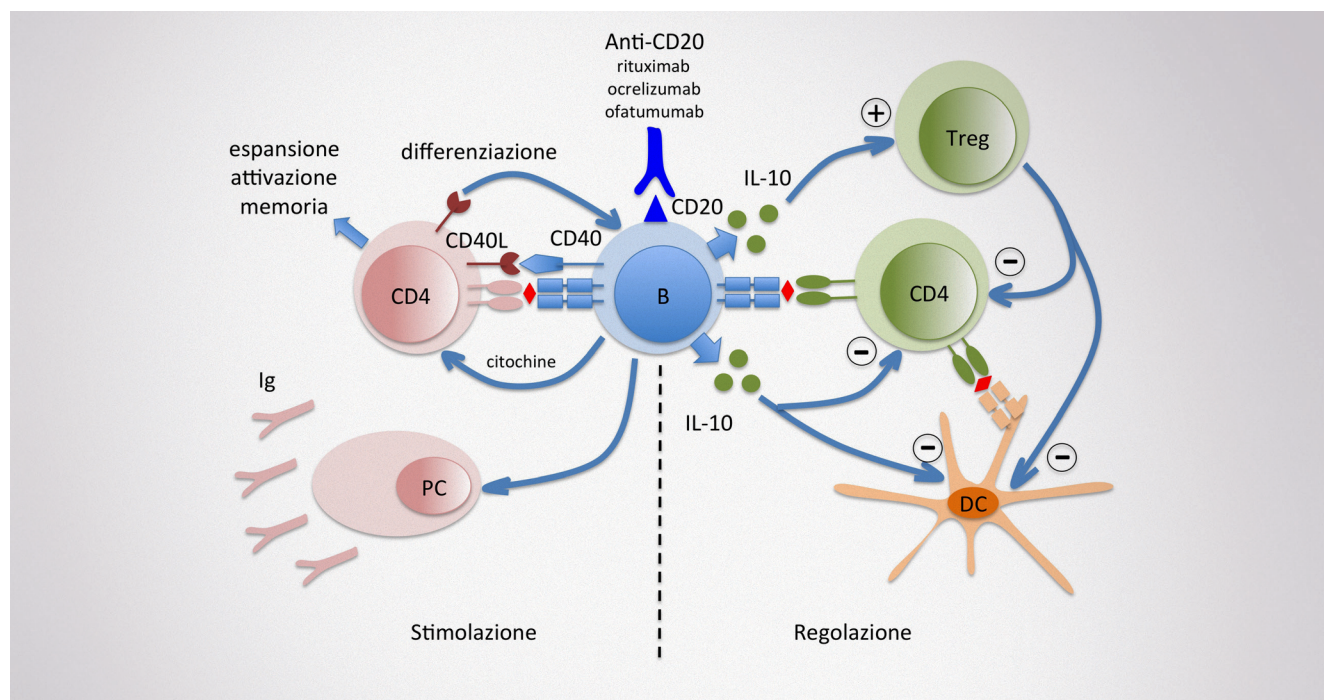


Figura 2. La deplezione dei linfociti B mediante anticorpo monoclonale anti-CD20 (rituximab, ocrelizumab, ofatumumab) non determina solo una soppressione della produzione di immunoglobuline (Ig), ma anche il venire meno di alcune azioni svolte dai linfociti B sui linfociti T e sulle cellule dendritiche, con meccanismi contrapposti. Se da un lato, infatti, il linfocita B agisce stimolando l’espansione e la differenziazione dei CD4 – venendo a sua volta stimolato da questi – dall’altro esercita un’azione globalmente soppressoria [in gran parte mediata dall’interleuchina-10 (IL-10)] sia stimolando le Treg che inibendo i CD4 e le cellule dendritiche.

gregante cellulare, tale da favorire la migrazione cellulare nei tessuti e studi recenti abbiano attribuito alla forma solubile di tale molecola un ruolo regolatorio sui linfociti T [12], le funzioni svolte dal CD52 all’interno del sistema immunitario sono ancora largamente sconosciute. L’azione immunosoppressoria svolta da alemtuzumab (come per altri anticorpi monoclonali quali, ad esempio, rituximab, ocrelizumab e daclizumab) avviene mediante l’avvio di meccanismi citotossici, quali la citotossicità anticorpo-dipendente mediata da linfociti T CD8 citotossici e cellule NK (*antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC) e la citotossicità mediata dall’attivazione del sistema complementare (*complement-dependent cytotoxicity*, CDC), che determinano una marcata deplezione dei linfociti T e B circolanti. Osservazioni più recenti hanno attribuito ad alem-

tuzumab anche la capacità di indurre apoptosi cellulare. Dati immunologici preclinici in modelli animali e dati *ex vivo* suggeriscono tuttavia che l’immunosoppressione prolungata prodotta da alemtuzumab sia in realtà espressione di meccanismi regolatori più complessi che governano il reclutamento linfocitario nella fase di ricostituzione del repertorio linfocitario che segue la deplezione. Durante la lenta e progressiva fase di ricostituzione immunitaria che segue la deplezione indotta da alemtuzumab, il numero dei linfociti B ritorna nel *range* basale entro 3 mesi, mentre i linfociti T CD8 rientrano nel *range* normale verso i 6 e i 12 mesi rispettivamente. All’interno della sottopopolazione CD4⁺ si espandono più precocemente i linfociti CD4⁺CD25⁺CD127^{low} (il CD127 è la catena alfa del recettore per l’IL-7, IL-7R alfa), cui si attribuisce una funzione regolato-

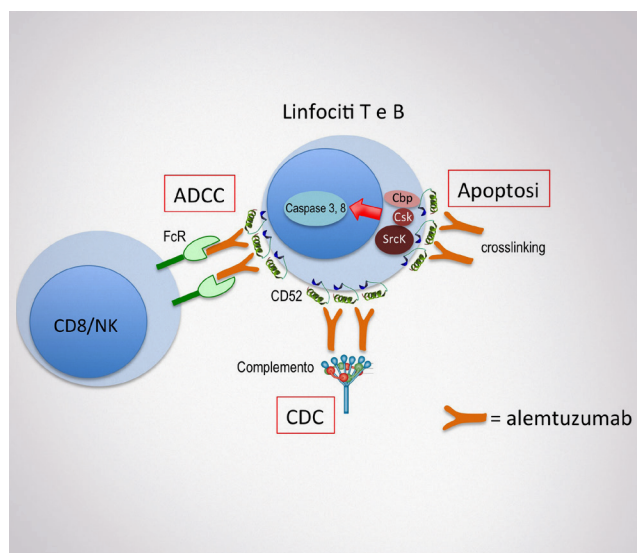


Figura 3. Meccanismi citolitici indotti da alemtuzumab su linfociti T e B esprimenti alte concentrazioni di CD52. Alemtuzumab (IgG1k) attiva la citotossicità mediata da cellule citotossiche [linfociti T CD8 e *natural killer* (NK)] e la citotossicità mediata dal complemento. È stato inoltre dimostrato che il *cross-linking* di alemtuzumab può attivare una cascata di eventi intracellulari che porta all'attivazione delle Caspasi 3 e 8 e, infine, all'apoptosi cellulare. ADCC, *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*; CDC, *complement-dependent cytotoxicity*.

ria e che raggiungono il picco dopo 1 mese dal trattamento. I linfociti $CD4^+CD25^+CD127^+$ costituiscono una popolazione di linfociti T regolatori con funzioni soppressive. Linfociti $CD4^+$ esprimenti l'IL-7R alfa, ma non il recettore per l'IL-23, sono stati dimostrati essere in grado di sopprimere T linfociti patogeni e prevenire l'insorgenza di EAE (*experimental autoimmune encephalomyelitis*) [13]. L'IL-7 è stata dimostrata inibire la differenziazione dei Th17 e giocare un ruolo rilevante come fattore stimolante la maturazione e la proliferazione dei linfociti B e T. L'aumento percentuale delle cellule $CD4^+$ che producono TGF β , IL-10 e IL-4 (potenzialmente soppressive) raggiunge il picco al terzo mese, mentre l'aumento percentuale dei linfociti Th1 e Th17 si nota dopo il 12° mese. Queste osservazioni suggeriscono una ricostituzione differenziale del repertorio linfocitario, con ritardata normalizzazione dei

$CD4^+$ Th1, che può spiegare l'effetto immunosoppressorio persistente prodotto da alemtuzumab.

- C) *Variabili gradi di linfopenia e leucopenia* possono essere ottenuti con farmaci immunosoppressori che agiscono sul DNA (alchilandolo o interferendo con l'assemblaggio delle basi purine o pirimidine), quali **mitoxantrone**, **ciclofosfamide**, **azatiopina** e **teriflunomide**. Tra questi, solo mitoxantrone e teriflunomide sono approvati e indicati nella SM, mentre ciclofosfamide e azatiopina sono indicate per le "malattie autoimmuni a carattere neurologico" (vedi Determinazione AIFA del 18.05.2011). Tali farmaci non vengono trattati in questa review.

- 2) **Sequestro.** È possibile sequestrare i linfociti patogeni negli organi linfatici o nel sangue, evitando la loro migrazione nel tessuto sede della patologia infiammatoria. Attualmente, due farmaci sono utilizzati nel trattamento della SMRR con tale finalità: natalizumab e fingolimod.

- A) **Natalizumab** è un anticorpo monoclonale della classe IgG4 che riconosce la catena alfa dell'integrina VLA-4, molecola di adesione che gioca un ruolo chiave nel passaggio dei linfociti attraverso la barriera ematoencefalica (BEE) [14, 15]. A fronte di un elevato profilo di efficacia (il farmaco controlla la malattia sia clinicamente che radiologicamente nella quasi totalità dei pazienti trattati), natalizumab comporta importanti problemi gestionali del paziente. Essendo un farmaco che "congela" la malattia compartimentalizzando i linfociti nel sangue circolante, al momento della sospensione si assiste a una ripresa della malattia che può avere le caratteristiche del *rebound* severo, difficilmente controllato da altri successivi interventi terapeutici. Inoltre, la terapia con natalizumab espone il paziente a un elevato rischio di leucoencefalopatia multifocale progressiva (*progressive multifocal leukoencephalopathy*, PLM) da papovavirus JC

(JCV), malattia gravemente invalidante e potenzialmente fatale. Il trattamento dei pazienti con SM positivi per il JCV deve essere quindi sottoposto a un monitoraggio clinico e neuroradiologico molto stretto. Anche l'azione di natalizumab non si limita quindi a una semplice azione di blocco della migrazione linfocitaria, ma probabilmente comporta effetti su mediatori dell'immunità che hanno a che fare con l'immunosorveglianza antivirale. La straordinaria efficacia di natalizumab fa di questo farmaco un farmaco di elezione nelle forme aggressive di SM, non rispondenti ai farmaci immunomodulatori di prima linea, in particolare nei pazienti negativi per il JCV.

- B) **Fingolimod** [16, 17] è un super-agonista recettoriale della sfingosina-1-fosfato (S1P1). Tale recettore è usato dai linfociti T e B per uscire dai linfonodi. Il legame di fingolimod con S1P1 determina l'internalizzazione del recettore S1P1 e quindi la compartimentalizzazione dei linfociti nei linfonodi, con marcata riduzione dei linfociti circolanti e quindi del passaggio di questi attraverso la BEE. I linfociti ritenuti nei linfonodi sono soprattutto i linfociti T *naïve* e della memoria centrale, mentre i linfociti T effettori della memoria possono lasciare i linfonodi ed entrare in circolo, garantendo le difese immunitarie nei confronti delle infezioni. Inoltre i linfociti CD8 sembrano maggiormente sequestrati rispetto ai CD4. La riduzione dei linfociti T e B circolanti si aggira attorno al 70%. In particolare, i linfociti TH17 autoreattivi, che si suggerisce giochino un ruolo centrale nell'immunopatogenesi della SM, vengono trattenuti nei linfonodi. Fingolimod è lipofilo e quindi può attraversare la barriera ematoencefalica integra arrivando nel SNC, dove i recettori della sfingosina-1-fosfato sono espressi sia dai neuroni che dalle cellule gliali, potendosi quindi ipotizzare un'azione locale del farmaco, sia immunosoppressoria (riduzione dell'attività e della proliferazione microgliale) che neuroprotettiva (riduzione dell'astrogliosi reattiva e promozione della prolife-

razione oligodendrocitaria), come osservato in modelli sperimentali animali e *in vitro*.

3) **Soppressione dell'azione delle citochine.**

È possibile bloccare l'azione di una determinata citochina o di un fattore di crescita con anticorpi monoclonali diretti contro la stessa proteina o il suo specifico recettore (**Figura 4**). Anche in questo caso, considerando il pleiotropismo delle citochine e le loro molteplici azioni, l'effetto del loro blocco non si tradurrà in un singolo effetto, ma in una molteplicità di azioni su cellule diverse. Tra gli anticorpi monoclonali diretti contro una determinata citochina ricordiamo che gli anticorpi monoclonali anti-TNF α (adalimumab, infliximab), che trovano applicazioni nell'artrite reumatoide, si sono rivelati dannosi nella SM, a sottolineare il concetto precedentemente accennato che una strategia immunosoppressoria utile in una determinata malattia autoimmune non necessariamente funziona in altre malattie, per il diverso assetto immunitario nelle diverse patologie. Il blocco dell'azione dell'IL-2 sui linfociti T può essere ottenuto con l'anticorpo monoclonale daclizumab [4, 5] diretto contro la catena alfa del recettore dell'interleuchina 2 (IL-2), il cluster di differenziazione CD25. Con tale anticorpo monoclonale si riduce l'attivazione e l'espansione clonale e dei linfociti T venendo così a essere sopresse le complesse funzioni T linfocitarie, tra le quali anche quelle regolatorie sui linfociti B. In corso di terapia con daclizumab si osserva, per una maggiore disponibilità di IL-2, un'espansione e un'attivazione delle cellule NK, che esercitano attività regolatorie. Ne risulterebbe quindi un riassetto multi-sfaccettato del network immunitario in chiave anti-infiammatoria. Sono stati recentemente presentati (ECTRIMS 2015) i risultati incoraggianti del *trial* clinico di Fase III con daclizumab nelle forme *relapsing-remitting* di sclerosi multipla [18]. Sono attualmente sperimentati in malattie autoimmunitarie diversi anticorpi monoclonali, tra questi: anti-IL-12 (ustekinumab, briakinumab), anti-IL-6 (tocilizumab) e anti-IL-23 (lumiliximab),

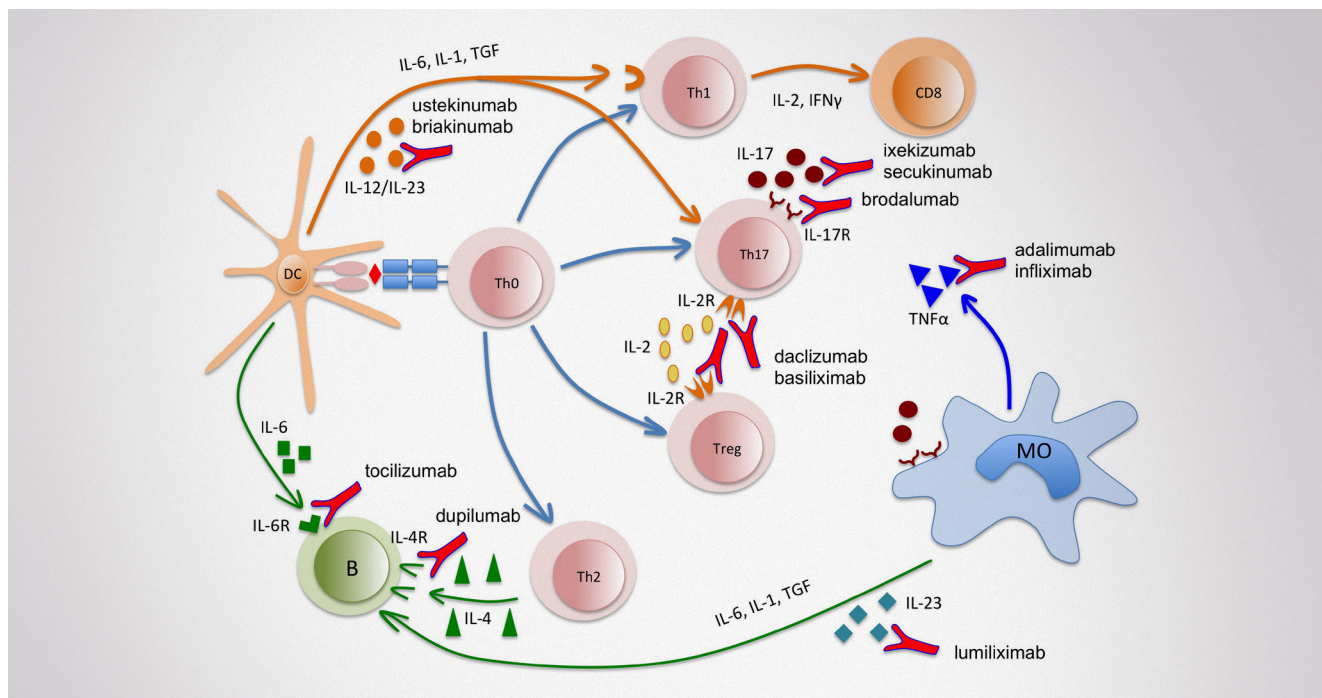


Figura 4. Il network delle citochine costituisce una fitta rete di messaggi solubili da cui dipende l'assetto pro- o anti-infiammatorio del sistema immunitario. La possibilità di modificare il network citochinico nelle malattie autoimmuni e allergiche è attualmente sperimentata con numerosi anticorpi monoclonali diretti contro una determinata citochina o contro il suo recettore. Alcuni di questi sono riportati nella figura. Il pleiotropismo delle citochine fa sì che l'effetto soppressorio non sia limitato a una singola cellula. Inoltre, alcune citochine e fattori di crescita hanno target al di fuori del sistema immunitario. Infine, la soppressione di una citochina anti-infiammatoria può produrre risultati diversi e contrapposti nelle diverse patologie autoimmuni. DC, *dendritic cell*; IL, interleuchina; IFN γ , interferone gamma; MO, monocita; TGF, *transforming growth factor*; TNF α , *tumor necrosis factor alpha*.

e gli anticorpi monoclonali diretti contro il recettore dell'IL-2 (daclizumab, basiliximab) e dell'IL-17 (brodalumab, ixekizumab). Molti di questi anticorpi hanno una complessa azione regolatoria sul sistema immunitario. Va ricordato, infatti, che anticorpi anti-citochine possono essere dimostrati nel siero di individui normali e, a titoli aumentati, di soggetti con varie patologie autoimmuni e infettive, e sono considerati parte del naturale repertorio auto-anticorpale che contribuisce all'omeostasi immunitaria [19].

Conclusioni

Diverse strategie terapeutiche possono essere seguite per indurre uno stato di immunosop-

pressione parziale nei pazienti con SM. Idealmente, la terapia immunosoppressoria dovrebbe agire sui meccanismi immunopatologici che si ritiene siano alla base della patologia, in modo rapido, e produrre effetti possibilmente persistenti. Non vi è dubbio che più marcata è l'immunosoppressione, maggiore sarà l'effetto terapeutico, ma maggiori saranno gli effetti collaterali e il rischio di eventi avversi anche severi. La terapia immunosoppressoria non dovrebbe essere esclusivamente riservata a forme particolarmente severe di SM, ma soprattutto avviata in fasi precoci della malattia, con l'obiettivo di limitare il più possibile il danno tissutale e i meccanismi neurodegenerativi, ridurre i fenomeni di *antigen spreading* e la progressione rapida della patologia. Un'efficace, precoce e ra-

può consentire di spegnere il processo infiammatorio prima che il danno tissutale sia irreversibile e che siano stati avviati i processi neurodegenerativi responsabili della progressione della disabilità.

Disclosures

Conflicts of interest: The author declares he has no conflict of interests related to the article.

Bibliografia

1. van Munster CE, Jonkman LE, Weinstein HC, et al. Gray matter damage in multiple sclerosis: Impact on clinical symptoms. *Neuroscience*. 2015;303:446-61.
2. Martinelli V, Cocco E, Capra R, et al.; Italian Mitoxantrone Group. Acute myeloid leukemia in Italian patients with multiple sclerosis treated with mitoxantrone. *Neurology*. 2011;77(21):1887-95.
3. Monach PA, Arnold LM, Merkel PA. Incidence and prevention of bladder toxicity from cyclophosphamide in the treatment of rheumatic diseases: a data-driven review. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):9-21.
4. Pfender N, Martin R. Daclizumab (anti-CD25) in multiple sclerosis. *Exp Neurol*. 2014;262 Pt A:44-51.
5. Wiendl H, Gross CC. Modulation of IL-2R α with daclizumab for treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2013;9(7):394-404.
6. Barun B, Bar-Or A. Treatment of multiple sclerosis with anti-CD20 antibodies. *Clin Immunol*. 2012;142(1):31-7.
7. Bartok B, Silverman GJ. Development of anti-CD20 therapy for multiple sclerosis. *Exp Cell Res*. 2011;317(9):1312-8.
8. Jones JL, Coles AJ. Mode of action and clinical studies with alemtuzumab. *Exp Neurol*. 2014;262 Pt A:37-43.
9. Jones DE, Goldman MD. Alemtuzumab for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a review of its clinical pharmacology, efficacy and safety. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014;10(10):1281-91.
10. Coles AJ. Alemtuzumab treatment of multiple sclerosis. *Semin Neurol*. 2013;33(1):66-73.
11. Buggins AG, Mufti GJ, Salisbury J, et al. Peripheral blood but not tissue dendritic cells express CD52 and are depleted by treatment with alemtuzumab. *Blood*. 2002;100(5):1715-20.
12. Bandala-Sanchez E, Zhang Y, Reinwald S, et al. T cell regulation mediated by interaction of soluble CD52 with the inhibitory receptor Siglec-10. *Nat Immunol*. 2013;14(7):741-8.
13. Arbelaez CA, Glatigny S, Duhon R, et al. IL-7/IL-7 receptor signaling differentially affects effector CD4+ T cell subsets involved in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol*. 2015;195(5):1974-8.
14. Derfuss T, Kuhle J, Lindberg R, Kappos L. Natalizumab therapy for multiple sclerosis. *Semin Neurol*. 2013;33(1):26-36.
15. Chataway J, Miller DH. Natalizumab therapy for multiple sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2013;10(1):19-28.
16. Sanford M. Fingolimod: a review of its use in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Drugs*. 2014;74(12):1411-33.
17. Willis MA, Cohen JA. Fingolimod therapy for multiple sclerosis. *Semin Neurol*. 2013;33(1):37-44.
18. Kappos L, Havrdova E, Giovannoni G, et al. Effect of daclizumab HYP versus intramuscular interferon beta-1a on no evidence of disease activity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: analysis of the DECIDE study (Abstract release date: Sep 23, 2015) ECTRIMS Online Library. Kappos L. Oct 8, 2015:116647.
19. Vincent T, Plawecki M, Goulabchand, et al. Clinical phenotypes associated with anti-cytokine autoantibodies. *Autoimmun Rev*. 2015;14(6):528-35.