

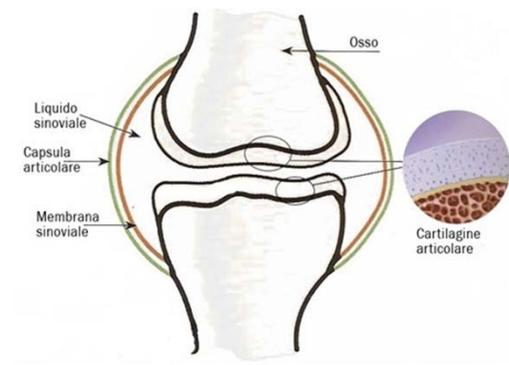
Proteine terapeutiche
in patologie
autoimmunitarie/
infiammatorie

L'artrite reumatoide (AR), una patologia sia infiammatoria che autoimmune

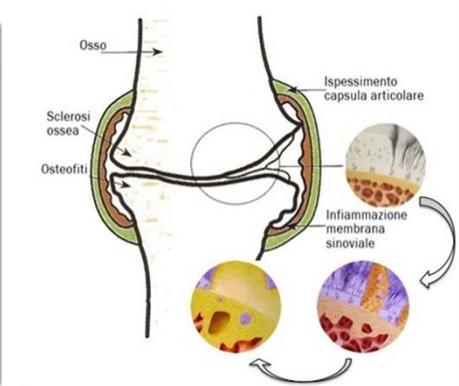
L'artrite reumatoide è una malattia infiammatoria cronica multisistemica a eziologia sconosciuta. Benché la sua presentazione possa essere variabile, è caratterizzata da una sinovite infiammatoria che coinvolge principalmente le articolazioni periferiche. Di solito inizia in modo subdolo come una poliartrite simmetrica associata a interessamento dei tessuti periarticolari, spesso con sintomi sistemici non specifici come astenia e malessere generale. Il decorso può essere vario, ma nella maggior parte dei casi si presenta con ricadute e remissioni (andamento policiclico). La malattia è 2-3 volte più frequente nelle donne rispetto agli uomini e l'incidenza aumenta progressivamente con l'età.

Terapia

Nei soggetti con artrite reumatoide lo scopo del trattamento non è solo il controllo dei sintomi durante le fasi di riacutizzazione ma anche la riduzione dell'attività della malattia, per prevenire il danno articolare e diminuire la disabilità a lungo termine. Nella fase in cui la diagnosi della malattia è ancora in dubbio può essere indicato l'uso di un farmaco antinfiammatorio non steroideo (FANS); in alternativa possono essere utili i corticosteroidi. Quando invece la diagnosi della malattia viene raggiunta con certezza si ricorre all'uso di farmaci che agiscono sui meccanismi patogenetici della malattia, allo scopo di cercare di modificarne il decorso. Questi farmaci, noti come farmaci antireumatici che modificano il decorso della malattia, sono penicillamina, sali d'oro, antimalarici (cloroquina e idrossicloroquina), immunomodulatori (metotrexato, leflunomide, azatioprina) e sulfasalazina. La scelta del principio attivo deve tener conto dei fattori di rischio presenti e delle preferenze del paziente. Sulfasalazina, metotrexato, sali d'oro per uso intramuscolare e penicillamina hanno un'efficacia simile. La sulfasalazina e il metotrexato, tuttavia, sono spesso preferiti perché meglio tollerati. Più recente è l'uso dei farmaci biologici modulatori delle citochine.



**ARTICOLAZIONE
SANA**



PATOLOGIA

TERAPIA ARTRITE REUMATOIDE

FARMACI SINTOMATICI
(FANS, FAS)

METOTREXATO, CICLOSPORINA

FARMACI BIOTECNOLOGICI

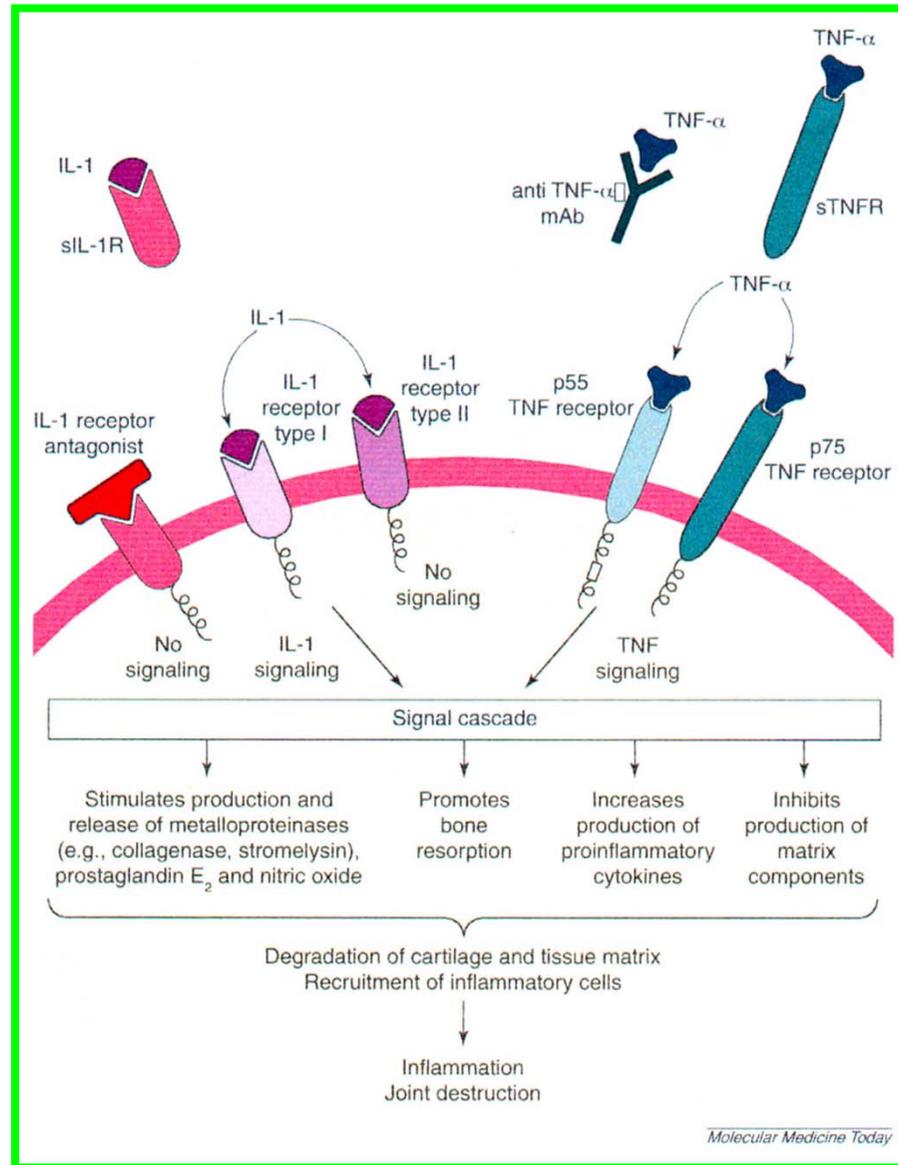
DMARD

Disease-Modifying AntiRheumatic Drug:

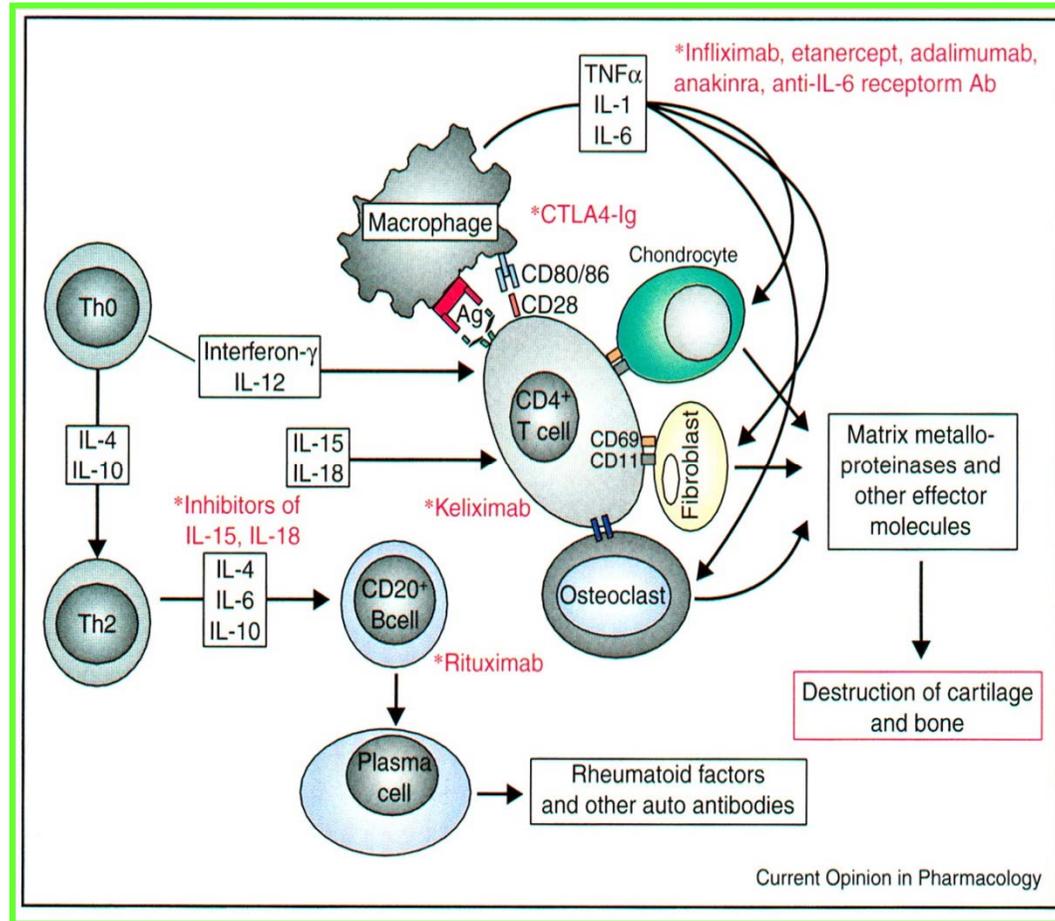
Farmaci patogenetici per l'AR che rallentano o bloccano la progressione della malattia; tale effetto viene dimostrato attraverso l'esame radiografico delle articolazioni coinvolte.

FARMACI BIOTECNOLOGICI

AR: PATOLOGIA A CARATTERE INFIAMMATORIO....



....ED AUTOIMMUNE



PROTEINE TERAPEUTICHE NELL'AR

TARGET:

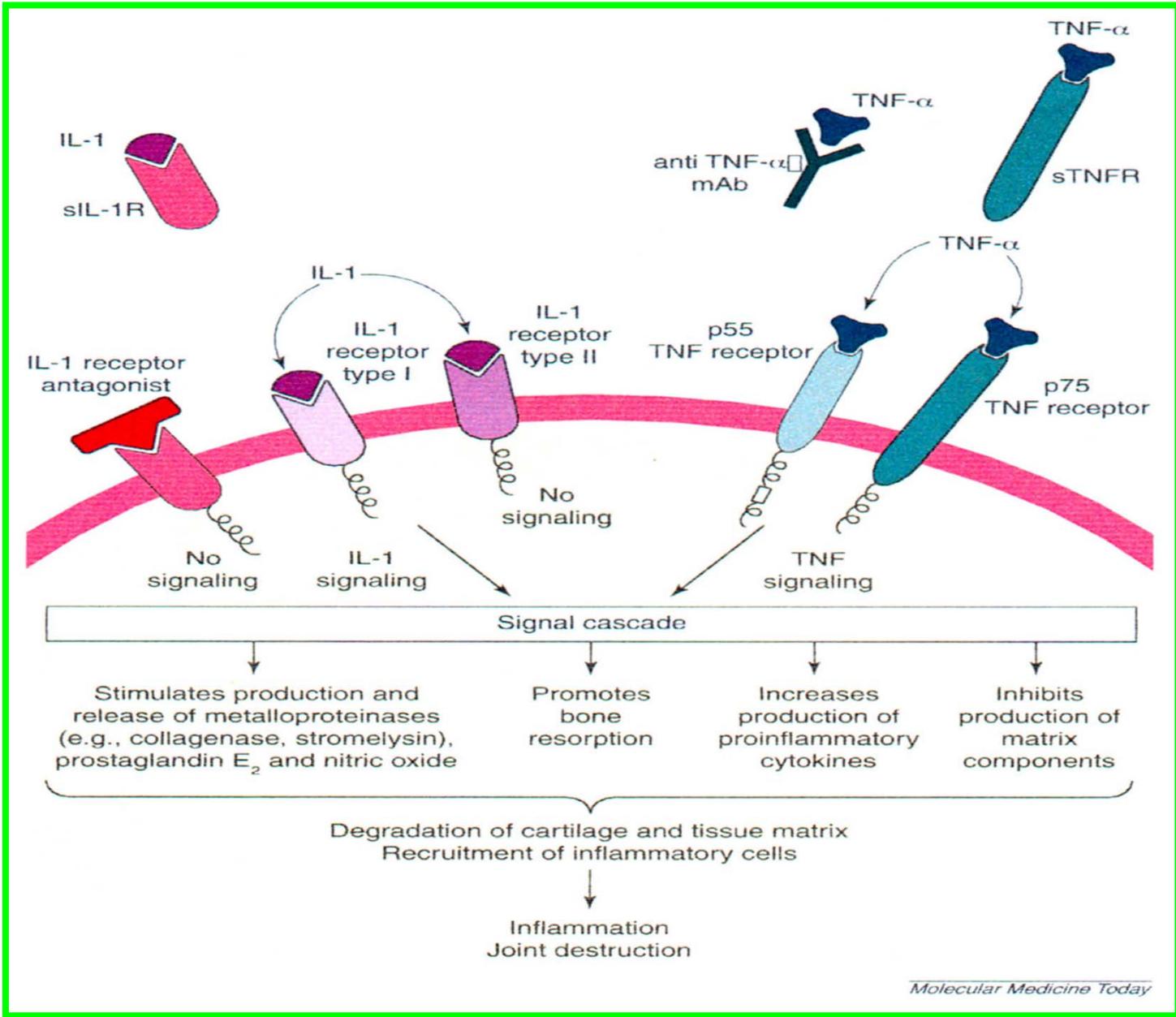
- CITOCHINE
PROINFIAMMATORIE
- LINFOCITI B e T
- MOLECOLE COSTIMOLATORIE

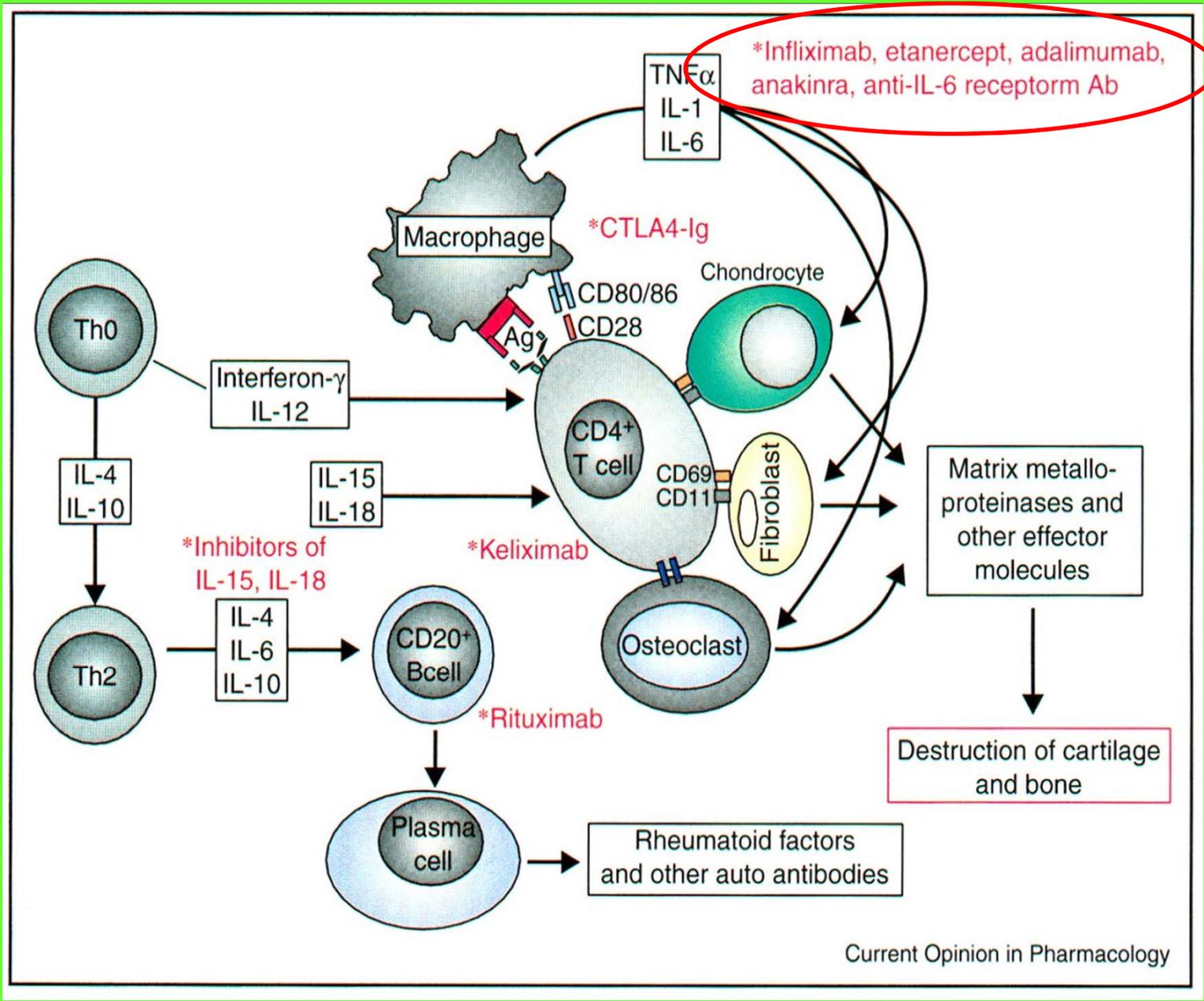
TARGET: CITOCHINE PROINFIAMMATORIE

1. Anticorpi monoclonali
(anti-citochina; anti-recettore)

2. Recettori solubili

3. Antagonisti recettoriali





1. Anticorpi monoclonali anti-citochina

Table 4. Some milestones in the development of TNF-blocking agents (1985–1999)^a

Year	Progress	Refs
1985	Polyclonal antibody to TNF shown to protect mice from bacterial sepsis	[14]
1989	Anti-TNF antibody shown to abrogate IL-1 production in synovial cell cultures from RA joints	[58]
1988–1989	Murine anti-TNF monoclonal antibody A2 generated at New York University	^b
1990–1991	Generation of chimeric anti-TNF monoclonal antibody cA2 from A2 and its preclinical development at Centocor and NYU	[51,52]
1990–1992	Anti-TNF antibodies shown to be effective in mouse models of arthritis	[67–70]
1991–1992	Clinical trial with cA2 antibody in sepsis patients sponsored by Centocor; no significant benefit seen	^c
1992	cA2 antibody found to be effective in small, open-label clinical trial in RA at Charing Cross Hospital	[19]
1993	cA2 antibody found to be effective in a patient with Crohn's disease	[88]
1993	Formal proof of efficacy of cA2 antibody in RA in a placebo-controlled study	[71]
1993–1998	Phase I/II trials of cA2 in Crohn's disease, which led to FDA approval of Remicade [®] (infliximab) in 1998	[20]
1993–1998	Clinical trials of the p75 TNF receptor–IgG fusion protein [Enbrel [®] (etanercept)] in RA, which led to FDA approval in 1998	[21]
1993–1999	Phase II/III trials of cA2 in RA, which led to FDA approval of Remicade [®] in 1999	[74–76]

^aAbbreviations: FDA, Food and Drug Administration; IL, interleukin; NYU, New York University; RA, rheumatoid arthritis; TNF, tumor necrosis factor.

^bJ. Le and J. Vilcek, unpublished.

^cUnpublished.

Table 5. TNF-blocking agents licensed for clinical application^{a,b}

Brand name (generic name)	Nature of agent	Approved applications ^c
Remicade [®] (infliximab)	Chimeric human–mouse monoclonal antibody	Rheumatoid arthritis; Crohn's disease, ankylosing spondylitis
Enbrel [®] (etanercept)	Soluble TNF p75 receptor–IgG fusion protein	Rheumatoid arthritis, juvenile rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis
Humira [®] (adalimumab)	Human monoclonal antibody	Rheumatoid arthritis

^aAbbreviation: TNF, tumor necrosis factor.

^bOther agents have been used in human trials, but their development has either stopped or they are not yet licensed. These include mouse monoclonal antibodies to TNF, human p55 TNF receptor–IgG Fc fusion protein (Ienercept), human p55 TNF receptor either alone or coupled to polyethylene glycol (PEG), and human anti-TNF Fab fragment coupled to PEG (CDP870).

^cApproved in either USA or Europe, or both.

Anticorpi monoclonali anti-citochina (TNF- α)

Table 1 FDA-approved therapeutic antibodies

Product name*	Specificity	Product type	Indication	Year
Orthoclone OKT3	CD3	Mouse	Transplant rejection	1986
ReoPro	GpIIb/gpIIa	Chimeric Fab	Cardiovascular disease	1994
Rituxan	CD20	Chimeric	Non-Hodgkin lymphoma	1997
Zenapax	CD25	Humanized	Transplant rejection	1997
Remicade	TNF- α	Chimeric	Crohn disease, rheumatoid arthritis	1998, 1999
Simulect	CD25	Chimeric	Transplant rejection	1998
Synagis	RSV	Humanized	Respiratory syncytial virus	1998
Herceptin	Her-2	Humanized	Metastatic breast cancer	1998
Mylotarg	CD33	Humanized	Acute myeloid leukemia	2000
CroFab	Snake venom	Ovine Fab	Rattlesnake antidote	2000
DigiFab	Digoxin	Ovine Fab	Digoxin overdose	2001
Campath	CD52	Humanized	Chronic lymphocytic leukemia	2001
Zevalin	CD20	Mouse	Non-Hodgkin lymphoma	2002

*Product names are registered trademarks. Recent developments in FDA approvals can be obtained from <http://www.fda.gov/cber/efoi/approve.htm>. Updates on products relevant to lymphoma immunotherapy can be obtained from <http://www.lymphomainfo.net/therapy/immunotherapy/>. The latest product developments, antibody formulation and prescribing details can usually be obtained from <http://www.productname.com> or the manufacturer's Internet site.

Humira

TNF- α

Fully human

RA

2002

Anticorpi monoclonali anti-citochina (TNF- α)

Infliximab (Remicade)

Anticorpo chimerico (cA2) costituito dalla parte variabile del mAb murino anti-TNF- α A2 e dalla parte costante di una IgG1 umana (70% umano).

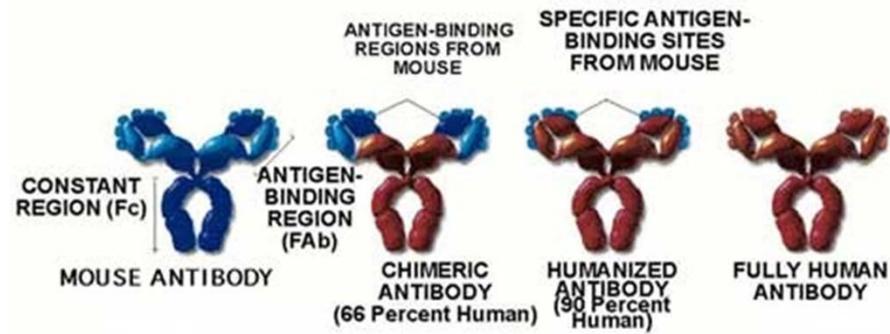
DMARD

Adalimumab (Humira)

Anticorpo IgG1 umanizzato generato attraverso il *phage display* e prodotto in cellule di mammifero.

Golimumab (Simponi)

DMARD

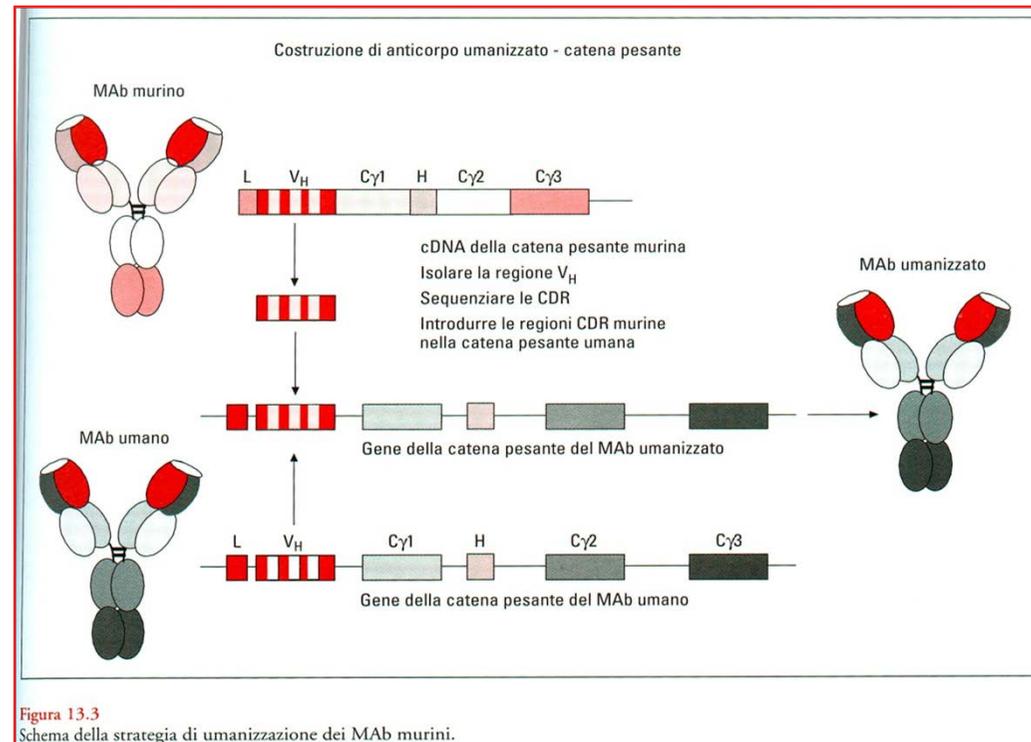


Anticorpo chimerico (-XIMAB):

fusione dei domini V murini con domini C umani

Anticorpo umanizzato (-UMAB):

trasferimento dall'Ab murino a quello umano solo dei residui utili per il legame all'antigene



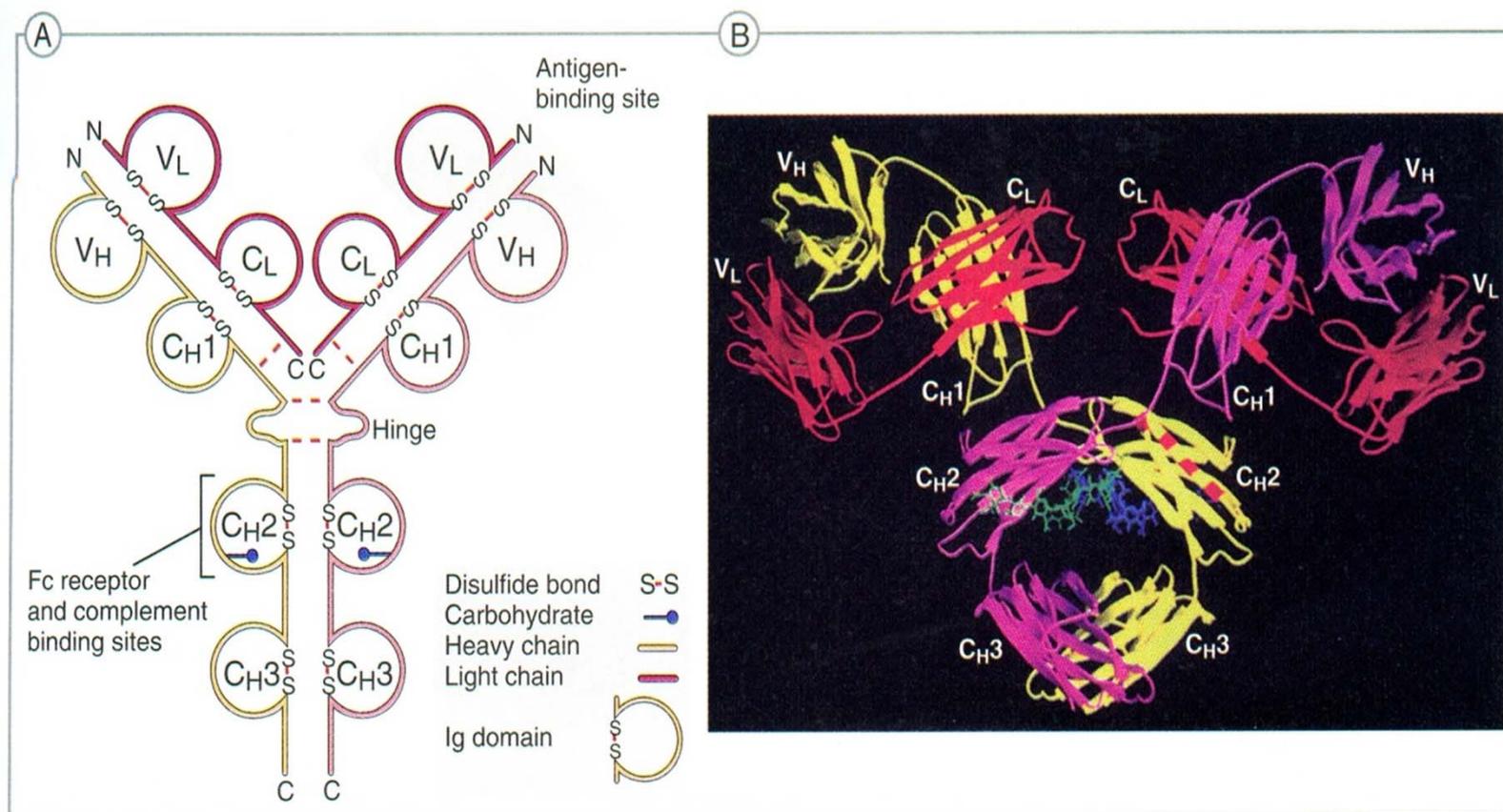


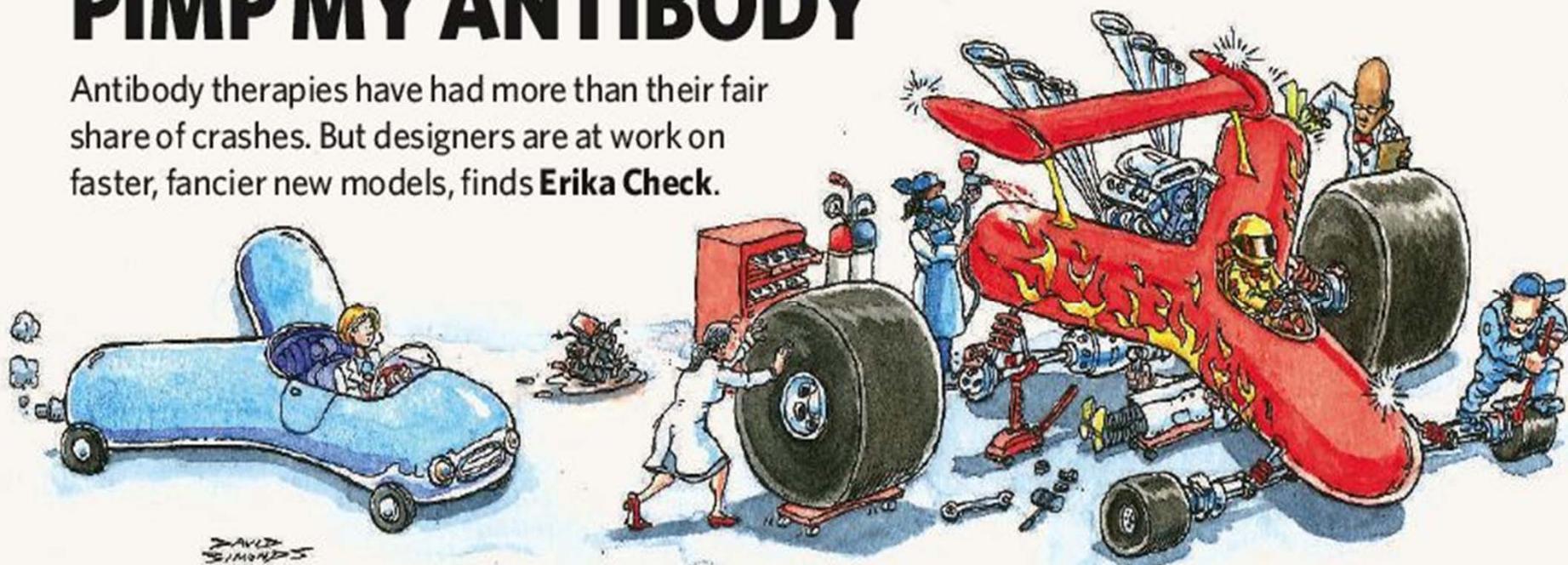
Figure 3-1 Structure of an antibody molecule.

A. Schematic diagram of an Ig molecule. In this drawing of an IgG molecule, the antigen-binding sites are formed by the juxtaposition of variable light chain (V_L) and variable heavy chain (V_H) domains. The locations of complement and Fc receptor-binding sites within the heavy chain constant regions are approximations. Fc, fragment, crystallizable; Ig, immunoglobulin.

B. Structure of a human IgG molecule as revealed by x-ray crystallography. In this ribbon diagram of a secreted IgG molecule, the light chain polypeptides are depicted in red, the heavy chain polypeptides in magenta and yellow, and the carbohydrates in blue and green. Note that each light chain is folded into two Ig domains and each heavy chain into four Ig domains (see Fig. 3-2 for a more detailed view of an Ig domain). The first variable Ig domain of each light chain (V_L) pairs with the first variable Ig domain of each heavy chain (V_H) to form an antigen-binding site. The carbohydrates are attached to the second constant region of each heavy chain (C_{H2}) and occupy a space between these domains. The red squares on the yellow C_{H2} indicate positions involved in the activation of complement. Ig, immunoglobulin. (Courtesy of Dr. A Edmundson, Oklahoma Medical Research Foundation, Oklahoma City, OK; reproduced with permission from the cover of *Immunology Today* 16, 1995, Feb. Copyright Elsevier Science, Ltd.)

PIMP MY ANTIBODY

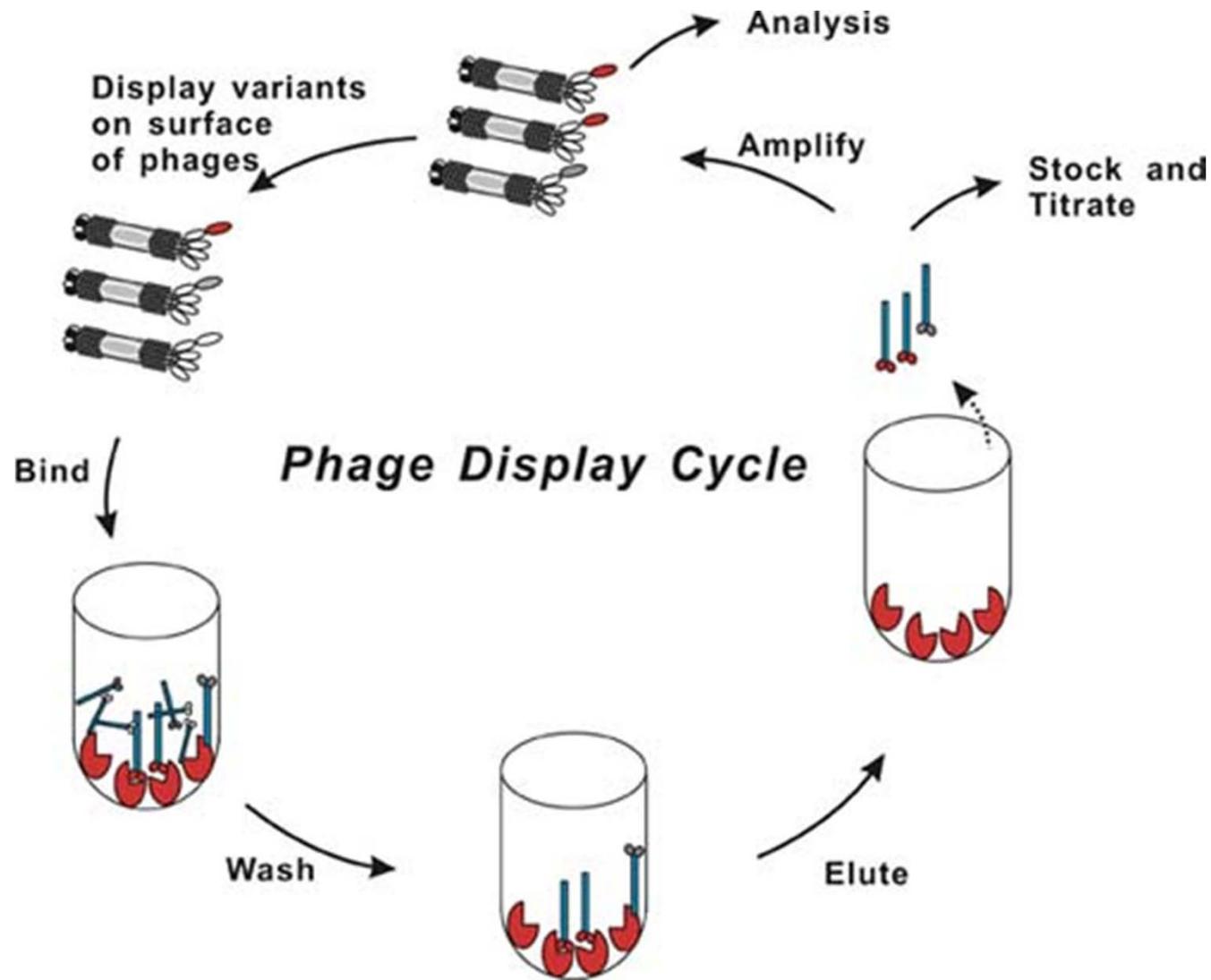
Antibody therapies have had more than their fair share of crashes. But designers are at work on faster, fancier new models, finds **Erika Check**.



DAVID
SIMONDS

PHAGE DISPLAY

PROTEIN-PROTEIN INTERACTION

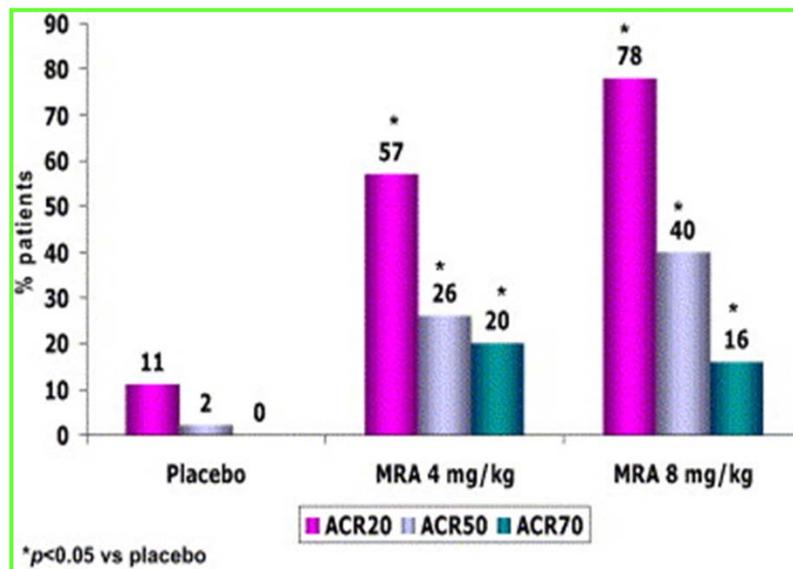


1. Anticorpi monoclonali anti-recettore di citochina

MRA (anti-IL-6R)

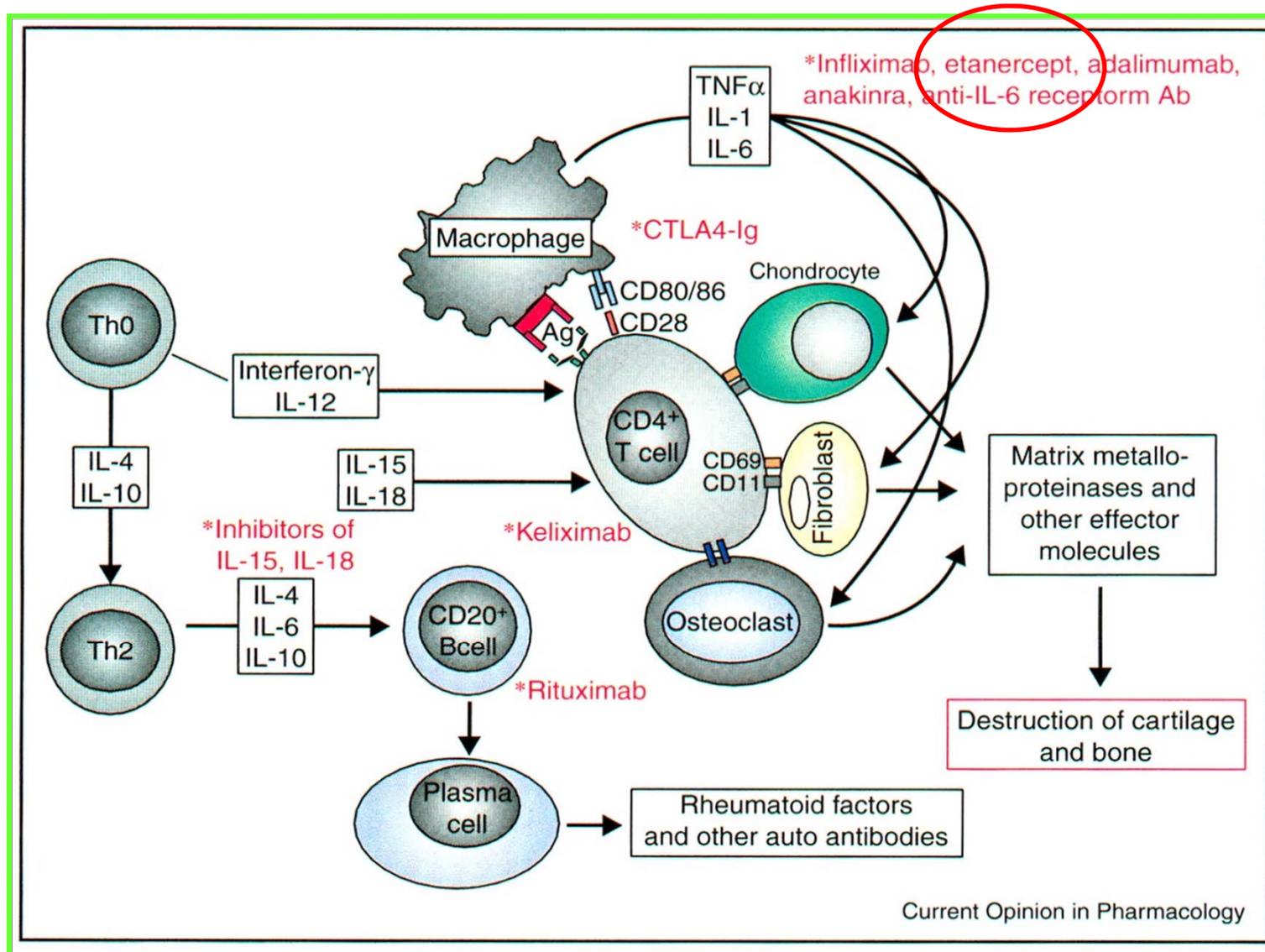
Anticorpo umanizzato costituito dai CDR del mAb murino anti-IL6R inseriti in una IgG1 umana (95% umano).

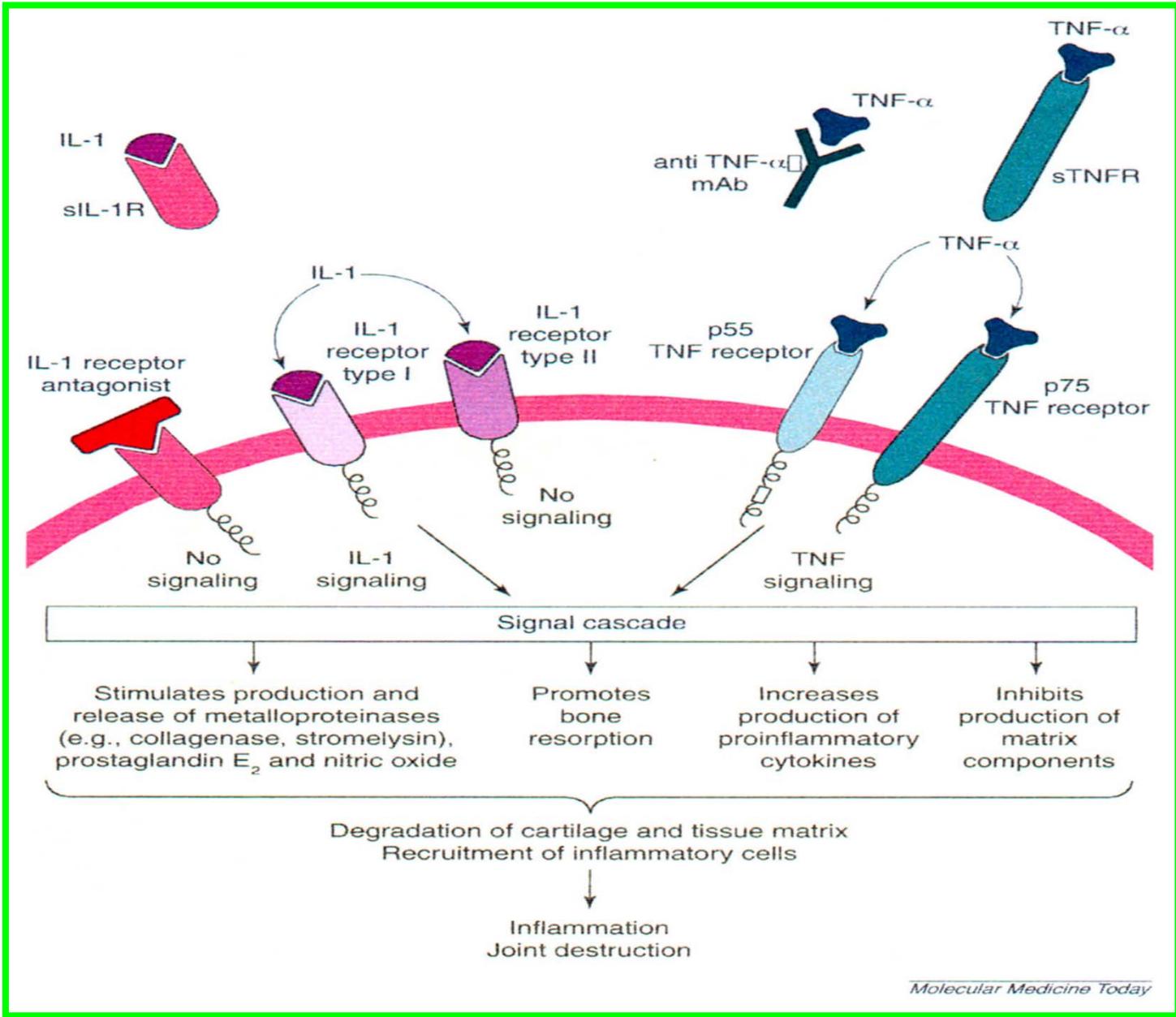
Non ancora approvato dall'FDA.



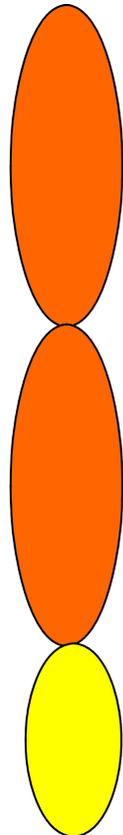
(L'anticorpo neutralizzante la citochina IL-6 in realtà stabilizza la citochina stessa facendone aumentare i livelli serici.)

2. Recettori solubili





Etanercept (DMARD)



p75 TNFR

p75 TNFR

IgG1

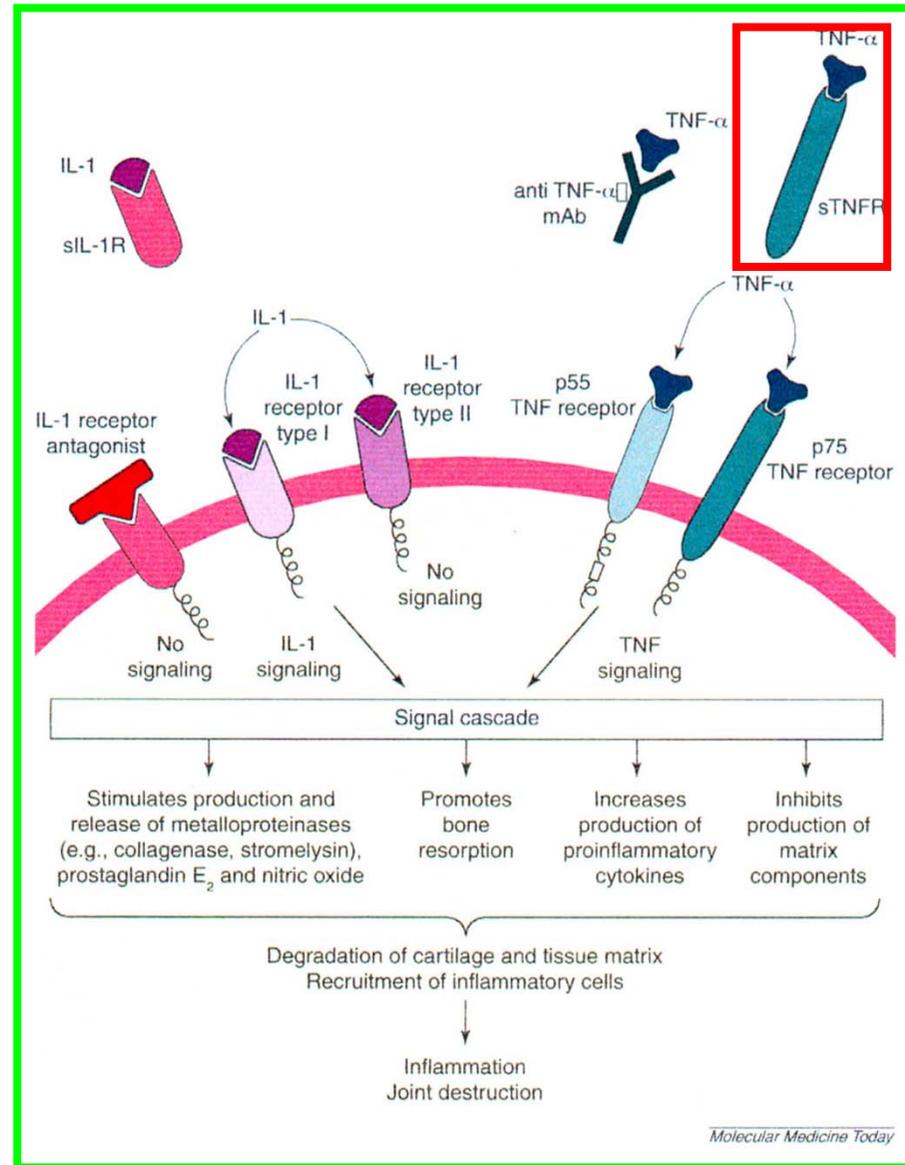


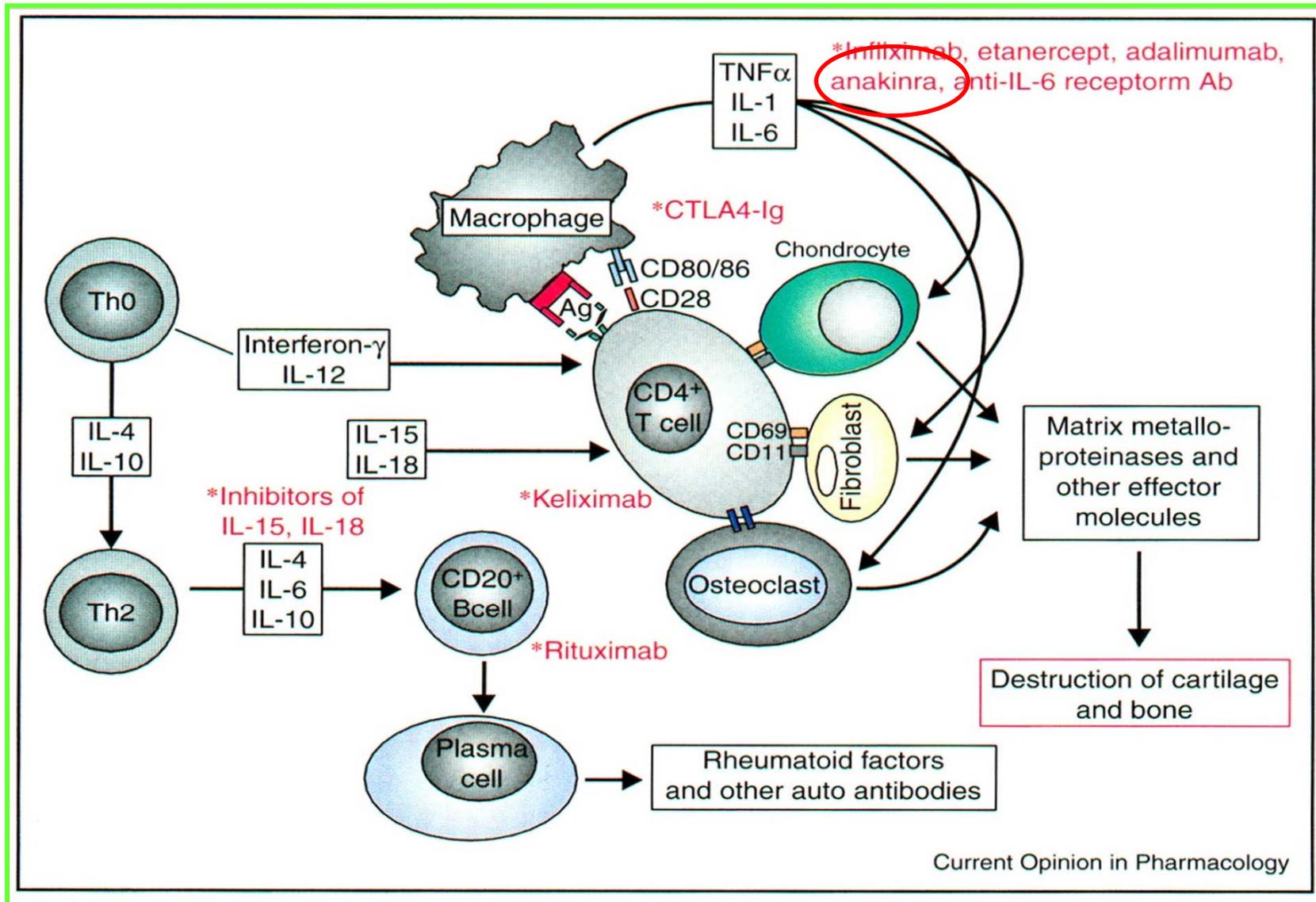
Table 1. Engineered protein therapeutics on the market*

Name	Family	Company	Indication	Modification	Property
Proleukin® (aldesleukin)	IL-2	Chiron	Cancer	Mutated free cysteine	Decreased aggregation; improved bioavailability
Betaseron® (interferon beta-1b)	IFN-β	Berlex/Chiron	Multiple sclerosis	Mutated free cysteine	Decreased aggregation
Humalog® (insulin lispro)	Insulin	Eli Lilly	Diabetes	Monomer not hexamer	Fast acting
NovoLog® (insulin aspart)	Insulin	Novo Nordisk	Diabetes	Monomer not hexamer	Fast acting
Lantus® (insulin glargine)	Insulin	Aventis	Diabetes	Precipitates in dermis	Sustained release
Enbrel® (etanercept)	TNF receptor	Immunex/ Amgen/Wyeth	Rheumatoid arthritis	Fc fusion	Longer serum half-life; increased avidity
Ontak® (denileukin diftitox)	Diphtheria toxin-IL-2	Seragen/Ligand	Cancer	Fusion	Targets cancer cells
PEG-Intron® (peginterferon alfa-2b)	IFN-α	Schering-Plough	Hepatitis	PEGylation	Increased serum half-life; weaker receptor binding
PEGasys® (peginterferon alfa-2a)	IFN-α	Roche	Hepatitis	PEGylation	Increased serum half-life; weaker receptor binding
Neulasta™ (pegfilgrastim)	G-CSF	Amgen	Leukopenia	PEGylation	Increased serum half-life
Oncaspar® (pegaspargase)	Asparaginase	Enzon	Cancer	PEGylation	Decreased immunogenicity; increased serum half-life
Aranesp® (darbepoetin alfa)	Epo	Amgen	Anemia	Additional glycosylation sites	Increased serum half-life; weaker receptor binding
Somavert® (pegvisomant)	Growth hormone	Genentech/ Seragen/ Pharmacia	Acromegaly	PEGylation; binding site mutations	Novel mode of action; increased serum half-life

Chiron (<http://www.chiron.com>); Berlex (<http://berlex.com>); Eli Lilly (<http://www.lilly.com>); Novo Nordisk (<http://www.novonordisk.com>); Aventis (<http://www.aventis.com>); Immunex/Amgen (<http://www.amgen.com>); Wyeth (<http://www.wyeth.com>); Seragen/Ligand (<http://www.ligand.com>); Schering-Plough (<http://www.sch-plough.com>); Roche (<http://www.roche.com>); Enzon (<http://www.enzon.com>); Genentech (<http://www.genentech.com>); Pharmacia (<http://www.pharmacia.com>).

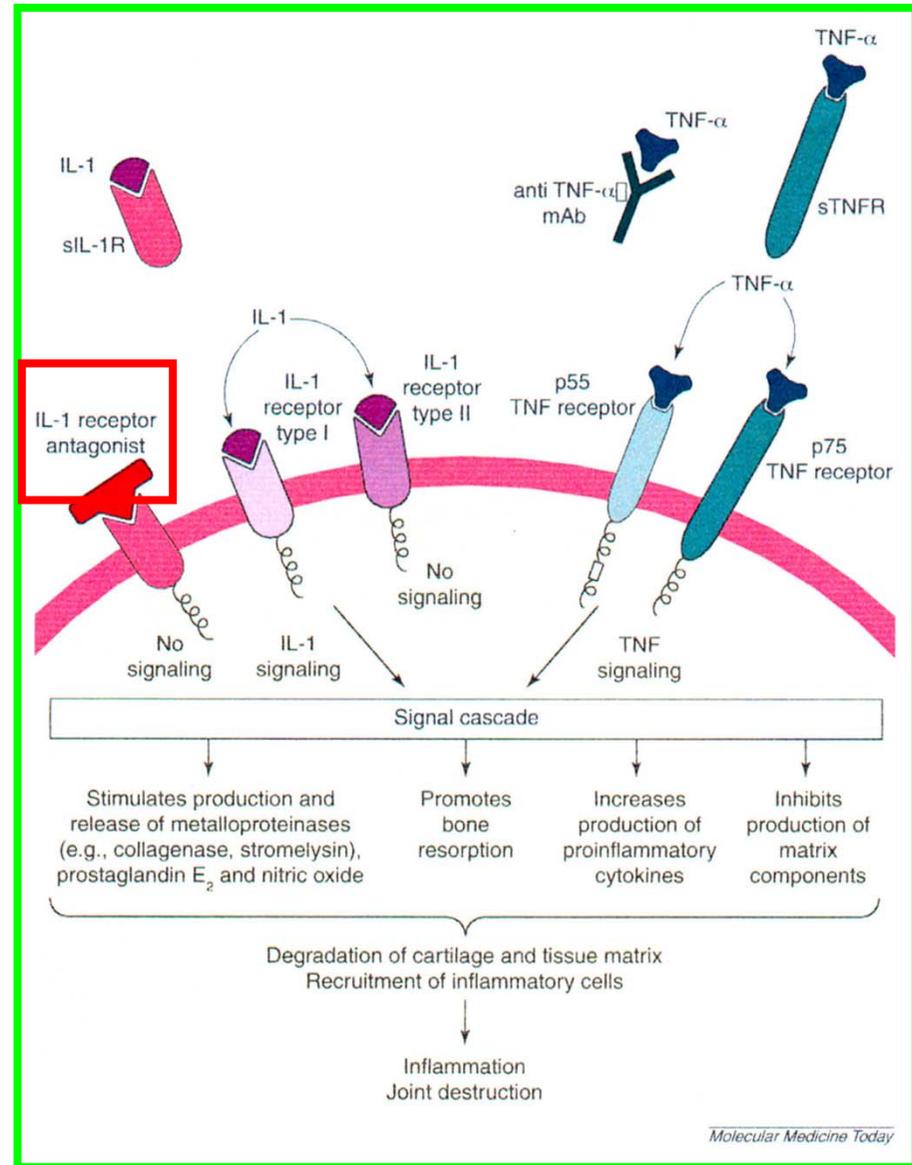
*Abbreviations: G-CSF, granulocyte-colony stimulating factor; IFN-α, interferon α; IL-2, interleukin 2; PEG, polyethylene glycol; TNF, tumor necrosis factor.

3. Antagonisti recettoriali



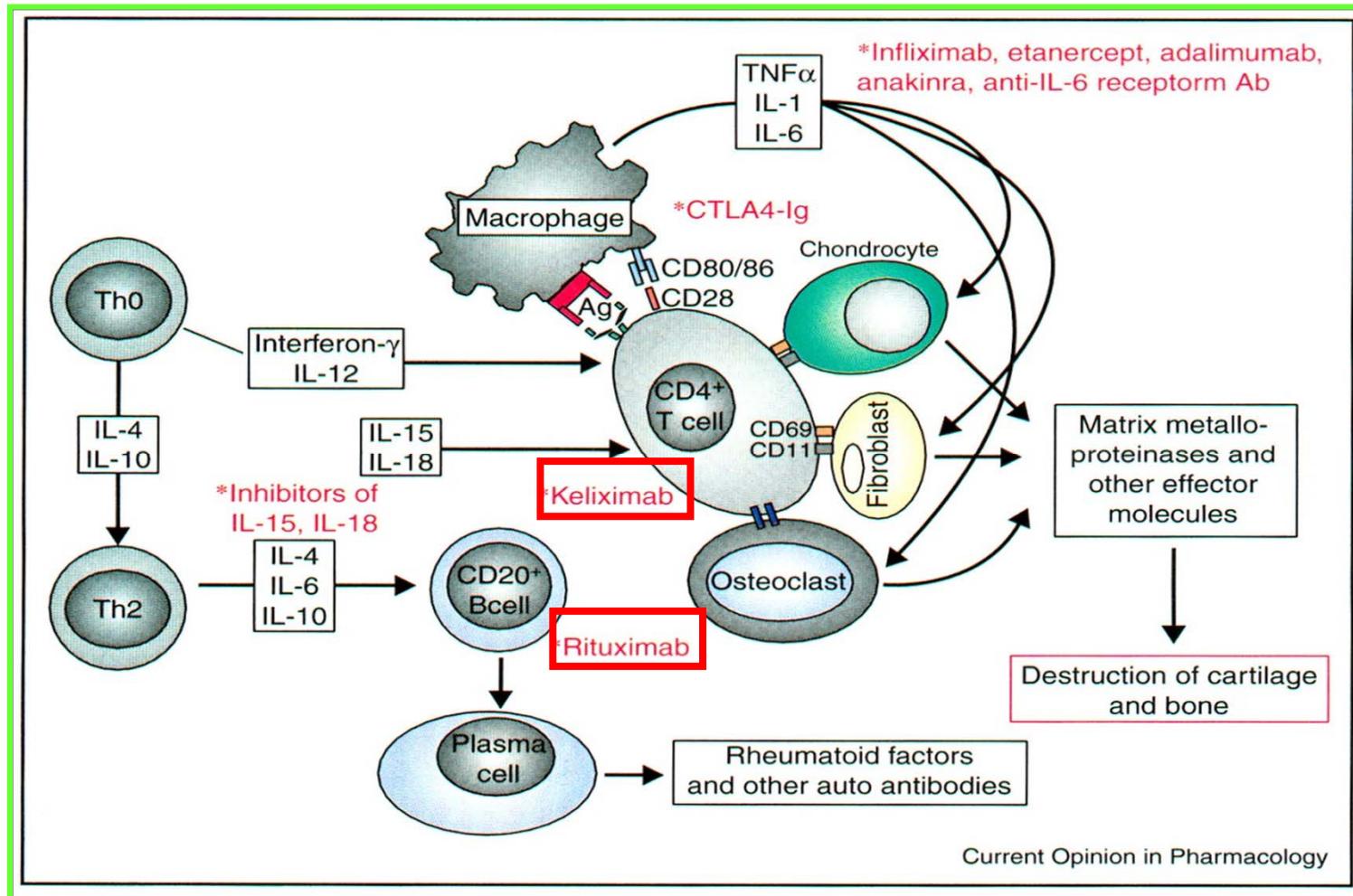
Anakinra (Kineret)

E' una proteina terapeutica
identica
all'antagonista recettoriale
endogeno
dell'IL-1.
Deve essere somministrato
giornalmente.

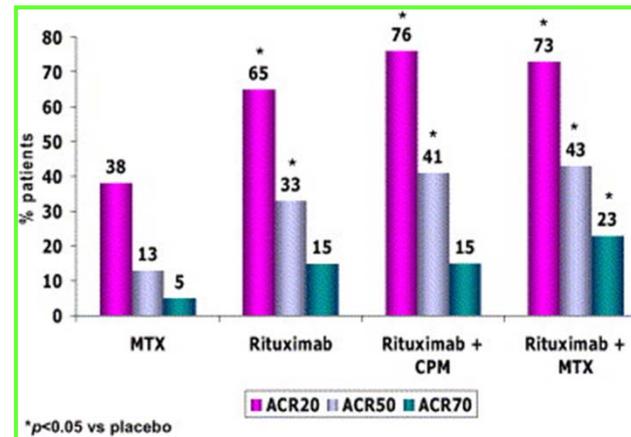
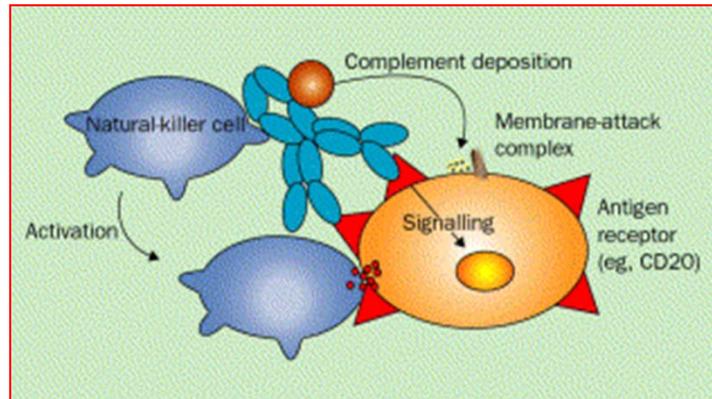


TARGET: LINFOCITI B e T

4. Anticorpi monoclonali



Rituximab (Rituxan) anti-CD20 chimerico

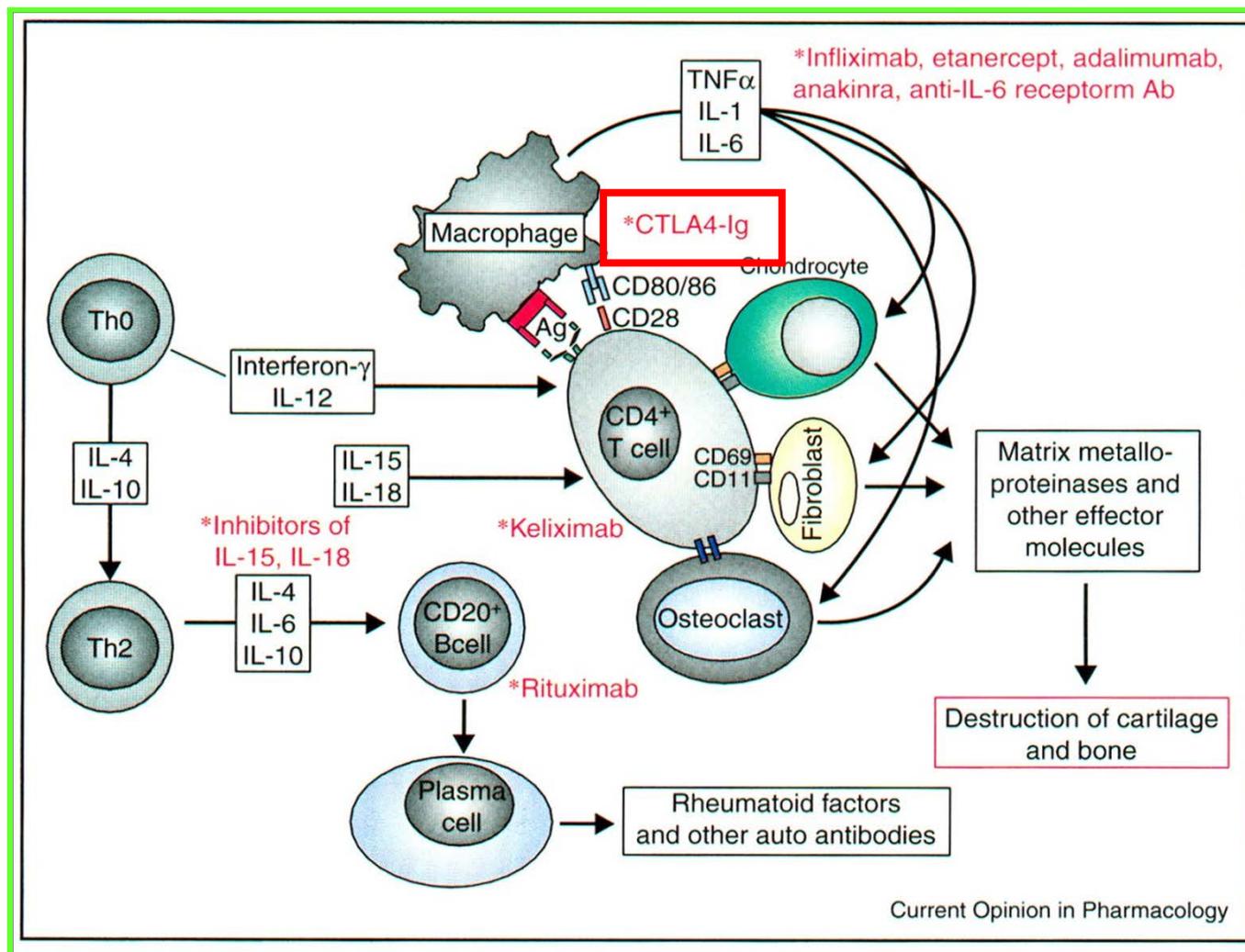


Ocrelizumab
(umanizzato)

Ofatumumab
(Umanizzato con Fc glicosilata per garantire
citotossicità mediata da interazione
Fc-Fc-receptor)

TARGET: MOLECOLE COSTIMOLATORIE

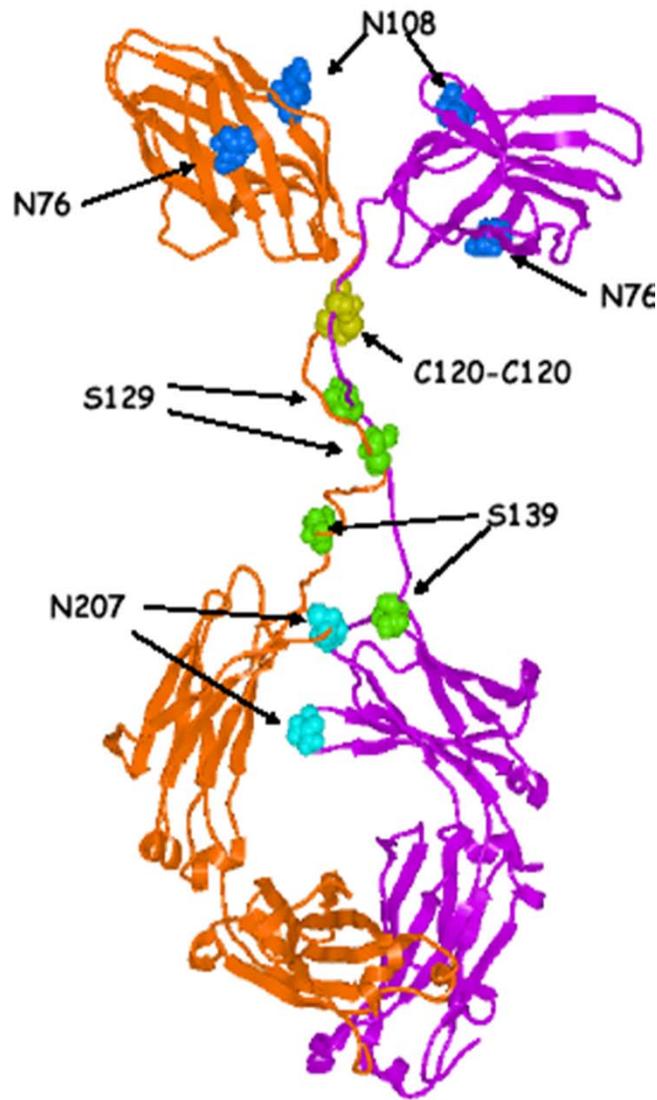
5. Bloccanti della costimolazione



CTLA-4-Ig (Abatacept)

- Proteina di fusione che contiene il dominio extracellulare di CTLA-4 e l'Fc di una IgG1
- Dimostra potenti effetti immunosoppressivi di lunga durata in numerosi modelli sperimentali di autoimmunità e di trapianto
- Altamente efficace in trials clinici con pazienti affetti da artrite reumatoide
- Approvato dall'FDA nel dicembre 2005 (Orencia) per l'artrite reumatoide in combinazione con MTX

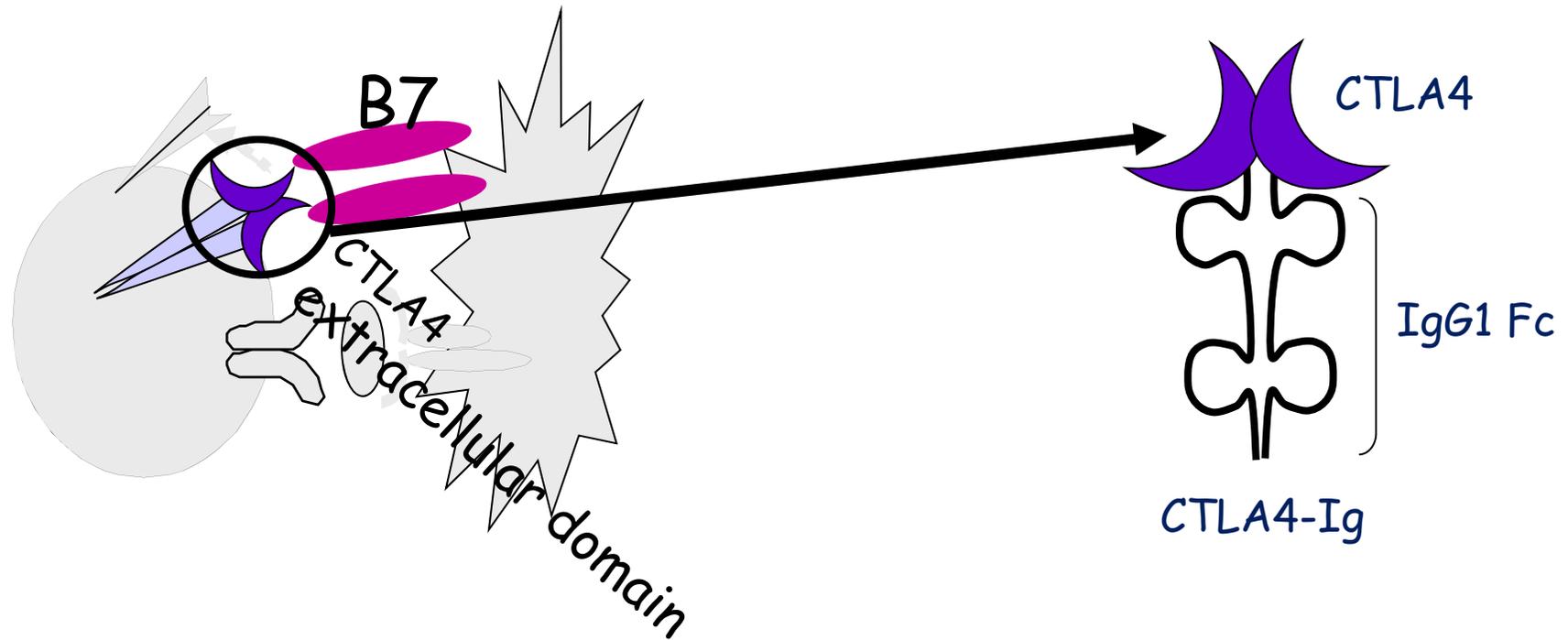
Abatacept (CTLA4-Ig) homodimer



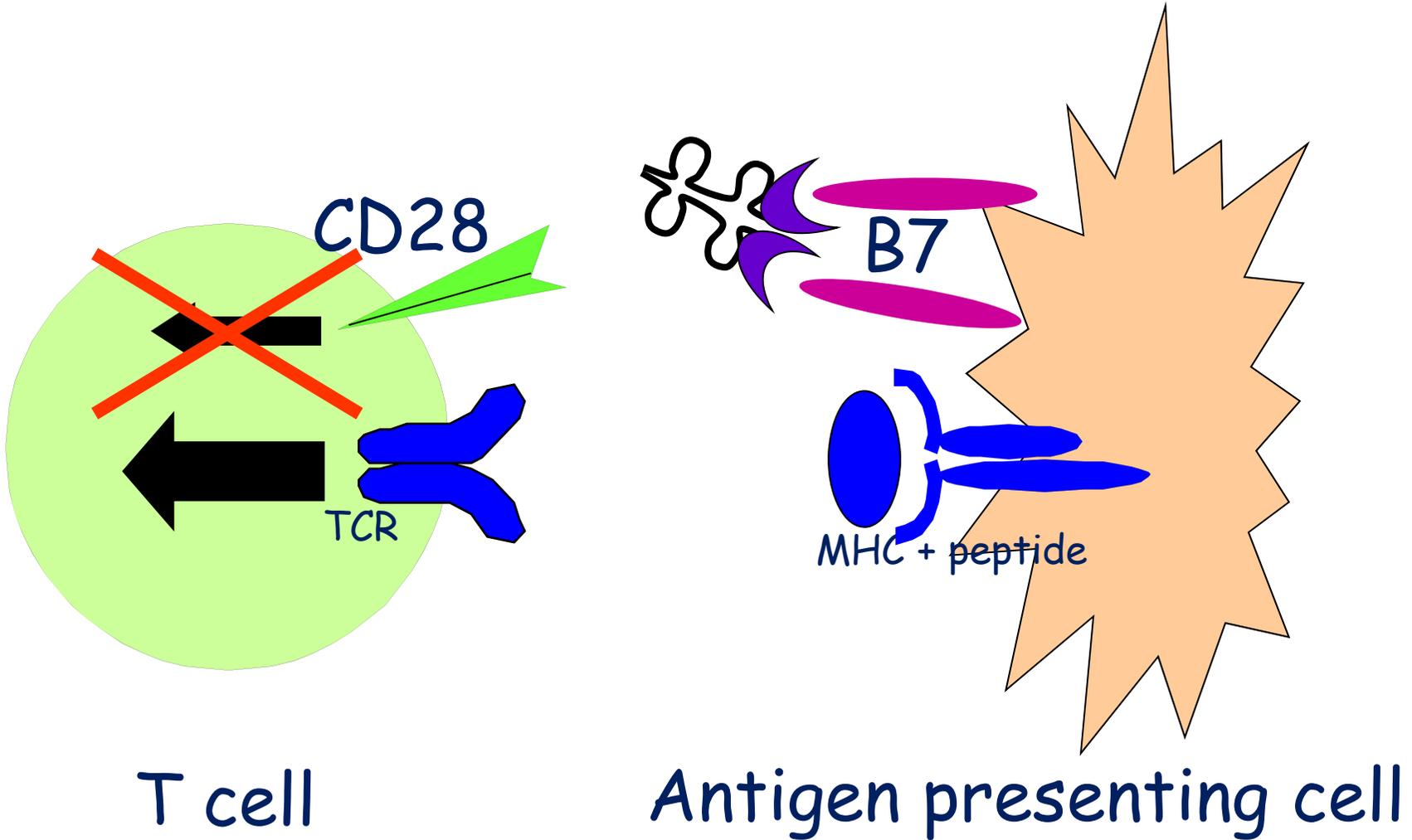
CTLA-4 domain:
Extracellular sequence
of human CTLA-4

IgG1 Fc domain:
Hinge, CH2 and CH3 regions
of human IgG1 Fc sequence

CTLA4 extracellular domain (B7-binding domain) is fused to IgG1 Fc to create soluble CTLA4-Ig



CTLA4-Ig binds to B7 molecules and inhibits CD28-B7 interactions; suppresses T cell response

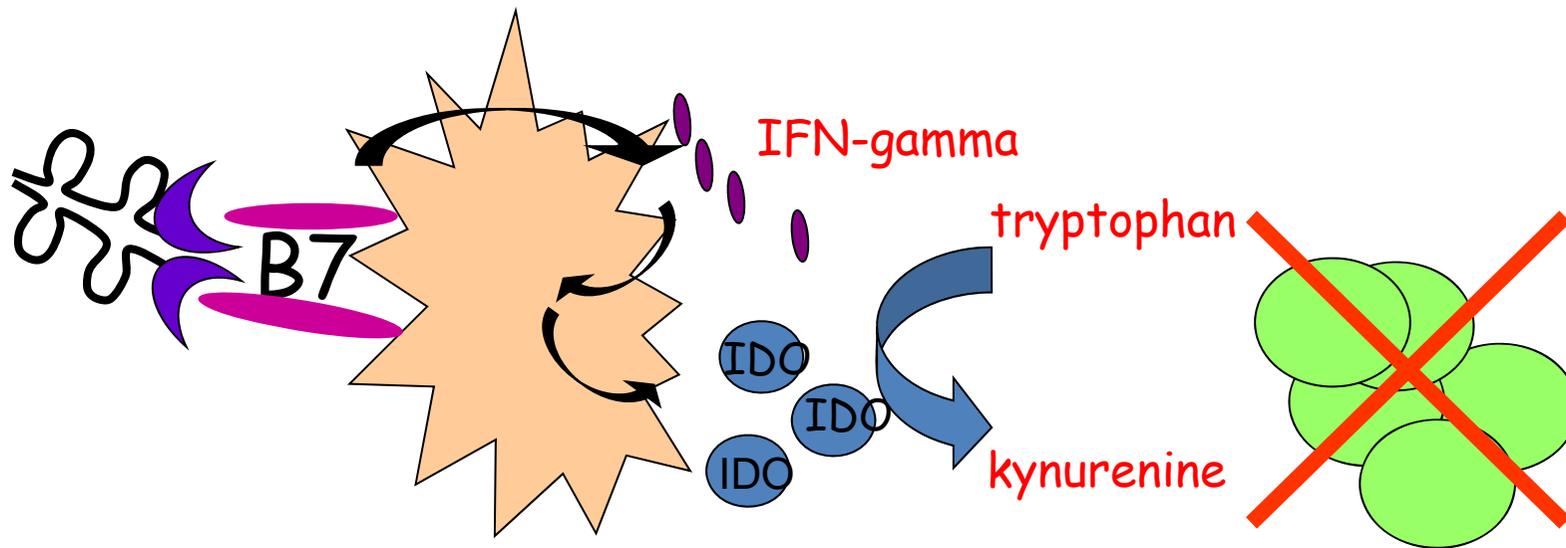


Additional possible mechanism of action to consider:

B7 engaged by CTLA4-Ig directly signals to dendritic cells



Suppresses T cell response



Grohmann et al. Nat Immunol. 3:1097-101
Mellor et al. JI 171:1652-5
Boasso et al. Blood 105: 1574-81
Munn et al. JI 172: 4100-10

T cell proliferation
is inhibited

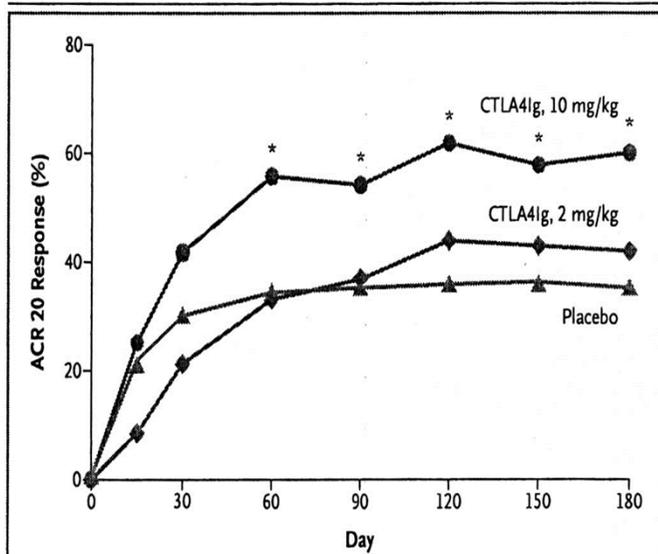


Figure 2. Clinical Efficacy of CTLA4Ig.

A clinical response was defined according to the American College of Rheumatology (ACR) definition of a 20 percent improvement (ACR 20), indicating a decrease of at least 20 percent in the number of both tender joints and swollen joints, along with a 20 percent improvement in three of the following: the patient's global assessment of disease status, the patient's assessment of pain, the patient's estimate of physical function (measured with use of the Modified Stanford Health Assessment Questionnaire), the physician's global assessment of disease status, and the serum C-reactive protein level. At each study visit, measurements were obtained before any treatment was administered. Asterisks indicate a significant difference ($P<0.001$) between the group given 10 mg of CTLA4Ig per kilogram and the placebo group.

Table 2. Efficacy at Six Months.*

Variable	Placebo + Methotrexate (N=119)	CTLA4Ig, 2 mg/kg, + Methotrexate (N=105)	CTLA4Ig, 10 mg/kg, + Methotrexate (N=115)
	<i>percent</i>		
ACR response rate†			
ACR 20	35.3	41.9	60.0‡
ACR 50	11.8	22.9§	36.5‡
ACR 70	1.7	10.5§	16.5‡
Mean change from base line in individual ACR components¶			
Tender joints	32.1	43.3	59.9§
Swollen joints	33.4	45.1§	54.9§
Pain	8.4	22.7§	46.4§
Physical function	14.1	17.3	41.5§
Patient's global assessment	17.6	9.6	40.8§
Physician's global assessment	25.6	38.6§	52.0§
C-reactive protein level	-23.6	16.2§	31.5§

* A clinical response was defined according to the American College of Rheumatology (ACR) definition of a 20 percent improvement (ACR 20), indicating a decrease of at least 20 percent in the number of both tender joints and swollen joints, along with a 20 percent improvement in at least three of the following: the patient's global assessment of disease status, the patient's assessment of pain, the patient's estimate of function (measured with use of the Modified Stanford Health Assessment Questionnaire), the physician's global assessment of disease status, and the serum C-reactive protein level. The percentages of patients with an improvement of 50 percent (ACR 50) and 70 percent (ACR 70), according to the ACR criteria, were assessed in a similar manner.

† Patients who discontinued the study because of worsening disease were considered to have had no response; for those who discontinued the study for other reasons the values for the last efficacy observation were carried forward.

‡ $P<0.001$ for the comparison with the group given placebo plus methotrexate.

§ $P<0.05$ for the comparison with the group given placebo plus methotrexate.

¶ Values were carried forward from the last efficacy observation.

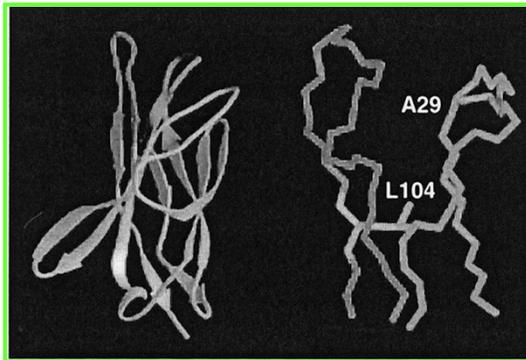
Table 3. Adverse Events.

Adverse Event	Placebo + Methotrexate (N=119)	CTLA4Ig, 2 mg/kg, + Methotrexate (N=105)	CTLA4Ig, 10 mg/kg, + Methotrexate (N=115)
	<i>number (percent)</i>		
Death	0	0	0
Serious adverse events			
Total	12 (10.1)	12 (11.4)	3 (2.6)*
Related to study drug	1 (0.8)	4 (3.8)	0
Most frequent adverse events†			
Headache	15 (12.6)	15 (14.3)	12 (10.4)
Upper respiratory tract infection	12 (10.1)	13 (12.4)	15 (13.0)
Musculoskeletal pain	15 (12.6)	15 (14.3)	8 (7.0)
Nausea and vomiting	14 (11.8)	7 (6.7)	16 (13.9)
Fatigue	13 (10.9)	10 (9.5)	6 (5.2)
Cough	10 (8.4)	6 (5.7)	12 (10.4)
Diarrhea	7 (5.9)	7 (6.7)	11 (9.6)
Pharyngitis	7 (5.9)	5 (4.8)	12 (10.4)

* P=0.03 for the comparison with the group given placebo plus methotrexate.

† Rheumatoid arthritis was not included.

Rational Development of LEA29Y (belatacept), a High-Affinity Variant of CTLA4-Ig with Potent Immunosuppressive Properties

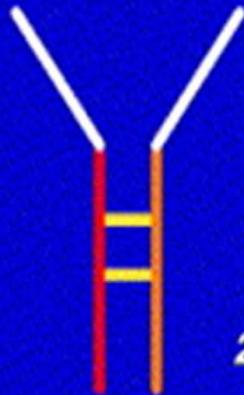


CTLA-4 extracellular domain

Contiene due sostituzioni aminoacidiche rispetto ad Abatacept: A29Y e L104E. Rispetto ad Abatacept, risulta efficace anche per prevenire il rigetto di trapianto renale nei primati ..e nell'uomo (2006)!

(Nei trapianti, Abatacept è efficace solo nei roditori.)

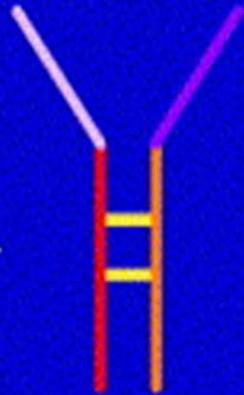
CTLA4Ig



*Codon
mutagenesis
24 aa of
CDR1 & CDR3*

**2,300 mutants
screened for
increased
binding
properties
for CD86**

**L104E (CDR3)
mutant identified**



**2-fold slower
off rate from
CD86 vs.
CTLA4Ig (equal
on)**

*Mutagenesis /
screening
repeated with
L104E mutant*

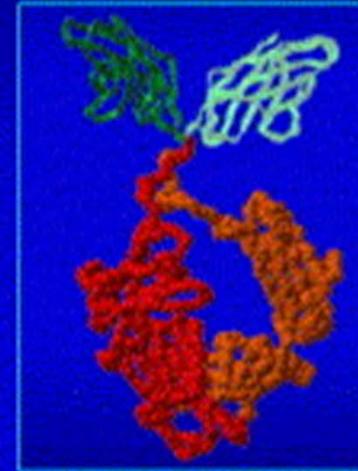


*To identify
additional
increased
binding
properties
for CD86*

LEA29Y

Leucine₁₀₄ → Glutamate

Alanine₂₉ → Tyrosine



**4 fold slower off rate from
CD86 vs CTLA4Ig**

+

**2-fold slower off rate from
CD80 vs CTLA4Ig**

+

**~10-fold more potent
inhibition of T-cell activation
in-vitro vs CTLA4Ig**

SCLEROSI MULTIPLA

La SM è una malattia infiammatoria cronica demielinizzante a patogenesi autoimmune

Colpisce il Sistema Nervoso Centrale
(cervello e midollo spinale)

La patologia è determinata dalla degenerazione della mielina da parte del sistema immunitario, che riconosce come antigeni molecole *self* presenti sulla guaina che avvolge gli assoni dei neuroni

Guaina mielinica

Avvolge gli assoni in modo discontinuo, formando i Nodi di Ranvier, in corrispondenza dei quali l'assone è parzialmente scoperto

L'impulso nervoso si propaga sull'assone tramite una conduzione saltatoria tra un Nodo di Ranvier ed il successivo

La discontinuità della guaina mielinica permette all'impulso elettrico di avere una velocità di propagazione di circa 150 m/s

Patogenesi

Le cellule immunitarie attaccano la guaina mielinica in specifici siti, determinandone la distruzione

Le aree dove la mielina viene distrutta vengono chiamate *placche*
(da ciò deriva l'appellativo sclerosi a placche)

La mielina attaccata si disgrega in frammenti che vengono poi fagocitati dai macrofagi e dalle cellule della microglia attivata

Il danneggiamento della guaina mielinica provoca il rallentamento o il blocco degli impulsi che vanno dal sistema nervoso centrale alla periferia, e viceversa

Cellule del sistema immunitario coinvolte nella SM

Cellule microgliali, svolgono la funzione di APCs e attivano:

Linfociti T autoreattivi (in particolare CD8+) attivati, giungono al tessuto nervoso attraverso la barriera emato-encefalica, producendo citochine proinfiammatorie come IFN- γ e TNF- α

Linfociti B residenti che producono anticorpi

Monociti che si occupano della fagocitosi dei frammenti di mielina attaccati dal sistema immunitario

Polimorfonucleati, che liberano sostanze citotossiche e citolitiche

Cause della patologia

La perdita della tolleranza immunogenica può derivare da più fattori:

Fattori ereditari, per la presenza di antigeni di istocompatibilità comuni nei pazienti affetti da SM (es. HLA-DR2)

Mimetismo molecolare, per omologia strutturale di un fattore esogeno (es. sequenze peptidiche di agenti virali) ad un autoantigene (in questo caso mielinico)

Attivazione linfocitaria antigene-indipendente, causata ad esempio da un eccesso di citochine proinfiammatorie come IFN- γ , TNF- α o IL-2

TERAPIA CONVENZIONALE

Corticosteroidi: utilizzati negli episodi acuti, riducono l'infiammazione.

Metotrexato: farmaco immunosoppressivo, antimetabolita antitumorale, antagonista dell'acido folico, usato per il trattamento della S.M con progressione rapida e disabilitante.

Ciclofosfamide: agente alchilante antineoplastico. Questo farmaco esplica degli effetti selettivi nella risposta immune, quali la soppressione dell'attività dei linfociti T CD4+.

TERAPIE INNOVATIVE: INTERFERONI BETA

Utilizzati in pazienti per il trattamento della SM recidiva-remissiva e secondaria-progressiva

Presentano un'attività anti-infiammatoria sia in vitro che in vivo, impedendo il progresso della SM

Migliorano l'integrità della barriera emato-encefalica, che generalmente si indebolisce nei pazienti affetti da SM, consentendo l'aumento del numero di sostanze indesiderate nel cervello

Hanno mostrato di dare una riduzione del 18-38% nelle ricadute della SM e di rallentare la progressione delle infermità nei pazienti

Interferone Beta 1a: *Rebif*

Prodotto da cellule di mammifero

Incrementa l'attività della *tirosina-fosfatasi SHP-1*,
un regolatore negativo cruciale della risposta
infiammatoria

Un aumento dell'attività di SHP-1 determina una
diminuzione dell'attivazione di *NF-KB e STAT-6*,
molecole pro-infiammatorie

Interferone beta *1b*: Betaseron

Interferone ricombinante umano, prodotto con la tecnica del DNA ricombinante dal batterio *E.coli* ingegnerizzato

- Agisce allo stesso modo dell'interferone naturale
 - Presenta una buona attività di modulazione del processo patogenetico autoimmunitario nella SM
 - L'interferone beta 1b è genericamente ben tollerato e presenta apparentemente una efficacia maggiore dell'interferone beta 1a
- I costi ed i tempi di produzione sono molto più vantaggiosi

Anticorpo monoclonale: Natalizumab

- Anticorpo monoclonale umanizzato utilizzato nella terapia di disturbi infiammatori
- Anticorpo diretto contro l'integrina $\alpha4\beta1$ (detta anche VLA-4); agisce impedendo l'adesione e la migrazione linfocitaria dal letto vascolare alla sede di infiammazione
 - L'integrina è importante per l'interazione tra i linfociti T e le cellule APCs
- L'inibizione dell'integrina impedisce al linfocita T attivato l'incontro con l'APC e la risposta immunitaria non viene attivata