

TINJAUAN PUSTAKA

Peran *Cytotoxic T Lymphocyte Antigen 4 (CTLA-4)* Pada Penyakit Autoimun

Ismatul Fauziah Rambe

Departemen Biokimia, Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

Email: ismatulfauziah@umsu.ac.id

Abstrak: Gen CTLA-4 merupakan gen yang mengkode protein CTLA-4. Protein ini terutama diekspresikan pada permukaan sel T, salah satu jenis sel darah putih yang berperan penting dalam imunitas adaptif. Saat aktif, CTLA-4 bersaing dengan protein lain yaitu CD28, untuk mengikat molekul B7 pada *antigen presenting cell* (APC). Berbeda dari CD28 yang mendorong aktivasi sel T saat berikatan dengan B7, CTLA-4 mengirimkan sinyal penghambatan, sehingga mengurangi respons sel T dan mencegah aktivasi kekebalan yang berlebihan. Beberapa contoh penyakit autoimmune yang dikaitkan dengan CTLA-4 adalah *rheumatoid arthritis* (RA), Diabetes mellitus tipe 1 (DM tipe 1), *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE), kanker dan lainnya. Penelitian masih terus dilakukan hingga kini yang berkaitan dengan penyakit lain maupun peran gen CTLA-4 dalam tatalaksana suatu penyakit.

Kata kunci: CTLA-4, Autoimun, sel T.

PENDAHULUAN

Cytotoxic T lymphocyte antigen 4 (CTLA-4), yang juga dikenal sebagai CD152 merupakan co-reseptor pada sel T yang mengontrol toleransi perifer dan perkembangan autoimunitas^{1,2}. Beberapa tahun belakangan, terdapat perkembangan pemahaman yang signifikan mengenai CTLA-4 yang juga berperan sebagai pengatur aktivasi dan toleransi sel T³. CTLA-4 dan CD28 adalah reseptor *homolog* yang diekspresikan oleh sel T CD4⁺ dan CD8⁺, yang memediasi fungsi yang berlawanan dalam aktivasi sel dan merupakan *family* dari *immunoglobulin-related receptors* yang bertanggung jawab dalam beberapa aspek regulasi imun sel T⁴. CTLA-4 merupakan molekul *checkpoint* imunitas yang terutama diekspresikan pada sel T aktif dan sel T *regulator* (T-reg) yang menghambat aktivasi sel T dan mengatur homeostasis imun. Oleh sebab itu, saat ini telah dikembangkan imunoterapi yang menargetkan CTLA-4 pada penyakit autoimun hingga kanker⁵.

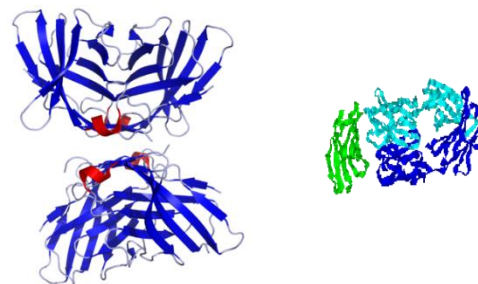
Dalam beberapa tahun terakhir, sejumlah polimorfisme lainnya dalam gen CTLA-4 telah ditemukan dan terus dianalisis. Mekanisme *alternative splicing* telah dipelajari secara ekstensif pada beberapa penyakit autoimun dan melibatkan banyak gen penting dalam perkembangan penyakit tersebut. *Alternative splicing* dapat disebabkan oleh mutasi pada elemen pengatur/ *regulatory elements* (*cis* dan *trans*) yang secara langsung dapat menyebabkan

berkembangnya penyakit, mempengaruhi tingkat keparahannya, atau memodifikasi kerentanannya. Salah satu contoh spesifiknya adalah gen CTLA4 (molekul penting untuk regulasi negatif pada proliferasi sel T)⁶. Mutasi atau disregulasi gen CTLA-4 dapat menyebabkan berbagai gangguan terkait kekebalan tubuh, misalnya penyakit autoimun seperti SLE, RA, DM tipe 1, *myasthenia gravis* (MG) dan lainnya. Saat ini kaitan gen CTLA-4 dihubungkan dengan imunoterapi pada kanker⁷.

Biomolekuler CTLA-4

CTLA-4 atau CD152 adalah molekul dengan berat 25 kDa yang terdiri dari bagian peptida, domain *ligand-binding*, transmembran, dan sitoplasma⁵. Gen CTLA-4 terdiri dari empat ekson dan terletak pada kromosom 2q33 pada manusia^{8,9}. CTLA-4 terdiri dari empat bagian penting yaitu *leader peptida* pe dan tiga domain lainnya. Domain pertama berinteraksi dengan ligan, domain kedua sebagai transmembran dan domain ketiga bertindak sebagai domain sitoplasma⁷. Gen ini pertama kali diidentifikasi sebagai protein asam amino 223 yang termasuk dalam superfamili imunoglobulin (Ig)¹⁰. Pada manusia, gen ini pada awalnya dideskripsikan memiliki tiga ekson, yang pertama mengkode *V-like domain* dengan 116 asam amino, yang kedua mengkode wilayah *hydrophobic transmembrane* dengan 37 asam amino, dan yang ketiga mengkode domain sitoplasma dengan 34 asam amino⁹.

CTLA-4 dan CD28 memiliki sepasang ligan yang bersamaan, namun memiliki fungsi yang berbeda ⁴. CD28 dan CTLA-4 merupakan dua reseptor yang memiliki fungsi penting dan berlawanan dalam stimulasi sel T. CD28 mendorong sejumlah aktivitas sel T, sedangkan sebaliknya CTLA4 merupakan penghambat penting respons sel T ¹¹. CTLA-4 memiliki kemampuan afinitas pengikatan yang lebih unggul dengan molekul *family* B7, termasuk CD80 dan CD86 pada *antigen presenting cells* (APC) ². CTLA-4 mengikat reseptor ko-stimulasi B7, dan memainkan peran negatif dalam aktivasi sel T ^{3,8}. CTLA-4 diekspresikan pada permukaan sel ketika sel T diaktifkan serta mampu mengatur proliferasi sel T ¹². CTLA-4 merupakan salah satu reseptor penghambat utama yang mempengaruhi fungsi sel T dan memainkan peran penting dalam respon imun ^{13,14}. Dibandingkan dengan CD28, pengikatan CTLA-4 memiliki afinitas yang lebih tinggi dan menghambat kostimulasi lebih lanjut. Selain itu, sel yang mengekspresikan CTLA-4 menangkap dan mendegradasi B7-1 dan B7-2 melalui proses yang disebut trans-endositosis ¹⁵.



Gambar 1: Struktur CTLA-4 dan CD28

Saat ini telah berkembang penelitian mengenai polimorfisme gen CTLA-4 dan pengaruhnya pada berbagai penyakit khususnya autoimun. Oleh karena itu, penting untuk memahami kompleksitas ekspresi CTLA4. Meskipun CD28 dan CTLA4 dapat ditemukan pada permukaan sel T, keduanya memiliki pola ekspresi yang sangat berbeda. CD28 sebagian besar merupakan bagian dari membran plasma sebagian besar sel T CD4+ dan sekitar 50% sel T CD8+. Sebaliknya, CTLA4 tampaknya tidak diekspresikan oleh sel T yang sedang beristirahat, tetapi jumlahnya meningkat setelah aktivasi dan perkembangan ke dalam siklus sel ¹¹.

Peran CTLA-4 pada Regulasi Imunitas dan Penyakit Manusia

CTLA-4 belakangan diketahui berkaitan erat dengan sel T yaitu salah satu sistem imunitas pada tubuh. Sel T memainkan peran ganda dalam sistem kekebalan tubuh, yaitu mengidentifikasi dan menghilangkan patogen, namun tetap harus di regulasi agar tidak menyerang jaringan sehat. CTLA-4

membantu menjaga keseimbangan imunitas ini dengan menghambat aktivasi sel T⁶. CTLA-4 menghambat respons imun dengan memediasi berbagai jalur pensinyalan terkait imun². CTLA-4 mengatur sinyal sel T, memodulasi aktivitas sel T, menjaga keseimbangan imunitas, dan melindungi tubuh dari penyakit autoimun dengan menurunkan aktivitas faktor transkripsi dan sistem imun lainnya yang melindungi tubuh dari penyakit autoimun¹⁶. Oleh karena itu, beberapa penelitian telah menunjukkan peran gen ini terhadap penyakit autoimun.

Penelitian dilakukan terhadap sample tikus yang kekurangan gen CTLA-4 menunjukkan disregulasi respons imun sel T, yang menunjukkan peningkatan sel T secara dramatis di kelenjar getah bening dan limpa, dan tikus tersebut mati pada usia 3 minggu¹⁷. Studi lain menunjukkan bahwa tanpa adanya CTLA-4 pada tikus, akan terjadi produksi dari sel T CD4⁺ naif yang berdiferensiasi menjadi sel T *Follicular Helper* (TFH), jumlah pusat germinal meningkat, dan kadar sitokin yang tinggi (IL-2, IFN- γ , IL-4, dan GM-CSF)¹⁸. Pasien dengan mutasi CTLA-4 mengalami disfungsi sel Treg FoxP3⁺, hiperproliferasi limfosit, dan aktivasi sel T efektor, yang mengakibatkan banyaknya limfosit dalam sirkulasi dan organ limfoid¹⁹. Secara keseluruhan, bukti menunjukkan bahwa CTLA-4 memainkan peran penting dalam mengendalikan diferensiasi, proliferasi, dan apoptosis sel T efektor serta

menyebabkan aktivitas sel T-reg menjadi immunosupresif².

Gen CTLA-4 dan polimorfismenya sebelumnya telah terbukti berhubungan dengan beberapa penyakit autoimun, seperti RA^{20,21}, SLE^{22,23}, *multiple sclerosis* (MS)^{24,25}, *Type 1 Diabetic* (T1D)^{26,27}, penyakit tiroid¹¹ dan *Myasthenia Gravis* (MG)^{28,29}. Pasien dengan penyakit autoimun tersebut memiliki kadar mRNA dan protein CTLA-4 yang lebih rendah di sel mononukleat darah tepi, limpa, dan kelenjar getah bening mereka dibandingkan subjek yang sehat. Selain itu terdapat beberapa bukti perbedaan pada jaringan tumor dan jaringan normal usus besar, yaitu pada ekspresi gen CTLA-4 yang tinggi ditemukan pada jaringan kanker kolorektal jika dibandingkan dengan jaringan normal³⁰.

Kemampuan CTLA-4 dalam meregulasi sel T dan B telah banyak dieksplorasi pada berbagai penyakit autoimun manusia, dan hasilnya menunjukkan hasil yang relevan³¹. *Single Nucleotide Polymorphism* (SNP) yang paling banyak ditemukan pada penyakit autoimun terdapat pada tiga *region*, yaitu bagian *promotor*, ekson 1 dan *untranslated region* (UTR) ke 30 dari ekson 4. Varian pada *region promotor* dan UTR mempengaruhi kadar serum CTLA-4, dan varian pada ekson 1 mempengaruhi fungsi CTLA-4²⁹. Lebih spesifiknya, polimorfisme gen ini pertama kali diidentifikasi adalah pengulangan dinukleotida (AT)_n yang terletak di wilayah

3'-untranslated (3'-UTR) ekson 4 pada posisi 642 (Genbank no. M37243, lokus HUMIGCTL3)³². Polimorfisme kedua yang dilaporkan adalah transisi pada posisi 49 (A/G) ekson 1 yang menyebabkan substitusi *Threonine* menjadi *Alanine* pada kodon 17 (Genbank no. M74363)³¹ dan yang ketiga ditandai dengan transisi C ke T pada posisi -319 (C-319T) di wilayah promotor (Genbank no. M74363)³³.

Pada penyakit autoimun seperti *myasthenia gravis*, sel T diketahui mengambil peran penting dalam patogenesis dan mekanisme terjadinya penyakit tersebut²⁹. Aktivasi sel T memerlukan setidaknya dua sinyal yang dimediasi oleh antigen spesifik reseptor sel T dan *costimulatory ligand* seperti CD28 dari APC. CTLA-4 mampu melemahkan respon imun dengan bersaing untuk ligan CD28. CTLA-4 diekspresikan pada sel T yang aktif, sel B, monosit dan sel dendritik dan berfungsi menurunkan fungsi dari sel. Selain itu, CTLA-4 juga di ekspresikan pada permukaan sel T regulator, yang sebagian besar bertindak sebagai regulator negatif dari respon sel tersebut. Dengan demikian, gen ini memainkan peran tidak hanya sebagai *down-regulator* dari respon sel T, tetapi juga pada homeostasis sel T dan keseimbangan dari toleransi perifer³¹.

CTLA-4 sebagai Imunoterapi

Penemuan peran CTLA-4 dalam regulasi kekebalan tubuh mendorong pengembangan strategi terapeutik yang bertujuan
JURNAL IMPLEMENTA HUSADA
Jurnal.umsu.ac.id/index.php/JIH

memanfaatkan potensi pengobatan kanker. Salah satu pendekatan tersebut melibatkan penggunaan antibodi monoklonal yang memblokir CTLA-4. Seperti yang telah diuraikan diatas, CTLA-4 adalah protein yang ditemukan pada sel T yang membantu menjaga respon imun tubuh tetap terkendali. Ketika CTLA-4 terikat pada protein lain yang disebut B7, yang membantu mencegah sel T membunuh sel lain termasuk sel kanker. Beberapa obat antikanker, disebut dengan *immune checkpoint inhibitor* digunakan untuk memblokir CTLA-4. Ketika protein ini diblokir, “rem” pada sistem kekebalan dilepaskan dan kemampuan sel T untuk membunuh sel kanker meningkat yang memberikan efek antikanker⁷. Interaksi antara kanker dan sistem kekebalan tubuh sangat kompleks dan beragam. Imunoterapi bertujuan untuk menghasilkan atau menambah kekebalan anti tumor untuk mendapatkan manfaat klinis.³⁴

Identifikasi CTLA-4, molekul penghambat bersama diekspresikan pada sel T, menyebabkan perkembangan klinis antibodi penghambat CTLA-4 yaitu mampu merangsang kekebalan anti tumor yang kuat (CTLA-4) adalah molekul kekebalan penting yang memainkan peran penting dalam modulasi siklus sel, regulasi proliferasi sel T, dan produksi sitokin. Penghambatan ekspresi berlebihan pada reseptor CTLA-4 telah dikonfirmasi sebagai strategi yang efektif dalam terapi kanker. Salah satu contoh penelitian yang masih dilakukan dan akan

terus dikembangkan adalah dengan menggunakan metode imunoterapi kanker, berdasarkan terapi *anti-immune checkpoint* dan inhibitornya, termasuk CTLA-4 untuk tatalaksana berbagai keganasan⁷.

CTLA-4 dan sel T-reg memainkan peran penting dalam menghambat kekebalan antikanker. Sel Treg menekan APC dengan menghabiskan sitokin perangsang imun, menghasilkan sitokin yang immunosupresif dan secara konstitutif mengekspresikan CTLA-4. Molekul CTLA-4 berikatan dengan CD80 dan CD86 dengan afinitas lebih tinggi dibandingkan CD28 dan bertindak sebagai inhibitor kompetitif CD28 pada APC. antibodi anti-CTLA-4 terutama menghabiskan sel Treg pada kanker, dimana secara umum diketahui bahwa sel Treg menghambat kekebalan anti kanker, menghalangi pengawasan kekebalan terhadap tumor, yang pada akhirnya menyebabkan pertumbuhan kanker³⁵.

DISKUSI

Karena peran inhibitornya, CTLA-4 merupakan salah satu gen kerentanan yang kuat dan terkait dengan autoimunitas. Oleh karena itu, beberapa penelitian menunjukkan polimorfisme CTLA4 terhadap penyakit yaitu dengan dugaan dimana CTLA4 dapat bertindak dalam menghambat autoimunitas. Penelitian mengenai gen ini akan terus berkembang, untuk mengetahui kelainan genetik maupun tipe polimorfisme yang didapat akan bervariasi. Selain hubungannya

dengan penyakit autoimun, dapat dilakukan pengembangan terhadap penyakit lain maupun terapi penyakit lain, seperti kanker. Seseorang dengan mutasi pada satu alel CTLA-4 sangat rentan terhadap autoimunitas dan dapat memengaruhi respons terhadap pengobatan. Polimorfisme nonpatogen pada CTLA-4 yang mengubah ekspresi CTLA-4 akan mempengaruhi risiko seumur hidup seseorang untuk terkena kanker dan gangguan autoimun. Secara keseluruhan, didapatkan temuan yang menggambarkan bahwa ekspresi CTLA-4 memiliki peran penting dalam menyeimbangkan respon imun terhadap jaringan tubuh sendiri, yang pada akhirnya akan berperan dalam mengatur respon autoimun dan antikanker³⁶.

KESIMPULAN

CTLA-4 merupakan reseptor protein yang terutama ditemukan pada permukaan sel T, yaitu sejenis sel darah putih yang memainkan peran penting terhadap respon imun. CTLA-4 bertindak sebagai pengatur negatif aktivasi sel T, yang pada dasarnya menahan respons imun untuk mencegahnya menjadi terlalu aktif dan menyerang sel-sel sehat (yang dapat menyebabkan penyakit autoimun). Berdasarkan fungsinya yang meredam aktivasi sel T, CTLA-4 membantu menjaga homeostasis kekebalan tubuh dan mencegah respon imun berlebihan yang dapat merusak jaringan sehat. Hal ini penting untuk mencegah penyakit autoimun.

Beberapa penelitian yang telah menunjukkan adanya polimorfisme maupun mutasi gen yang berhubungan beberapa penyakit autoimune seperti DM tipe 1, *rheumatoid arthritis*, SLE dan lainnya. Hingga saat ini, penelitian mengenai gen ini masih terus dikembangkan pada penyakit-penyakit lainnya, serta perannya pada terapi penyakit autoimun maupun kanker.

DAFTAR PUSTAKA

1. Brunner-Weinzierl MC, Rudd CE. CTLA-4 and PD-1 control of T-cell motility and migration: Implications for tumor immunotherapy. *Front Immunol.* 2018;9(NOV):1–8.
2. Hossen MM, Ma Y, Yin Z, Xia Y, Du J, Huang JY, et al. Current understanding of CTLA-4: from mechanism to autoimmune diseases. *Front Immunol.* 2023;14(July):1–16.
3. Oosterwegel MA. CTLA-4 and T cell activation. *Curr Opin Immunol.* 1999;11(3):294–300.
4. Rowshanravan B, Halliday N, Sansom DM. Europe PMC Funders Group CTLA-4 : a moving target in immunotherapy. *Blood.* 2018;131(1):58–67.
5. Kim GR, Choi JM. Current Understanding of Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4 (CTLA-4) Signaling in T-Cell Biology and Disease Therapy. *Mol Cells.* 2022;45(8):513–21.
6. Levy ARRA, Rojas-villarraga A, Levy RA. Cancer and Autoimmunity. *Cancer and Autoimmunity.* 2000.
7. Babamohamadi M, Mohammadi N, Faryadi E, Haddadi M, Merati A, Ghobadinezhad F, et al. Anti-CTLA-4 nanobody as a promising approach in cancer immunotherapy. *Cell Death Dis.* 2024;15(1):17.
8. Valk E, Rudd CE, Schneider H. CTLA-4 trafficking and surface expression. *Trends Immunol.* 2008;29(6):272–9.
9. Dariavach P, Mattéi M -G, Golstein P, Lefranc M -P. Human Ig superfamily CTLA-4 gene: chromosomal localization and identity of protein sequence between murine and human CTLA-4 cytoplasmic domains. *Eur J Immunol.* 1988;18(12):1901–5.
10. Brunet JF, Denizot F, Luciani MF, Roux-Dosseto M, Suzan M, Mattei MG, et al. A new member of the immunoglobulin superfamily-CTLA-4. *Nature.* 1988;328(6127):267–70.
11. Gough SCL, Walker LSK, Sansom DM. CTLA4 gene polymorphism and autoimmunity. *Immunol Rev.* 2005;204(3):102–15.
12. Krummel BMF, Allison J. CD28 and CTLA-4 Have Opposing Effects on the Response of T cells to Stimulation. *1995;182(August):459–65.*
13. Scalapino KJ, Daikh DI. CTLA-4: A key regulatory point in the control of autoimmune disease. *Immunol Rev.* 2008;223(1):143–55.
14. Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 Pathways. Vol. 39, *American Journal of Clinical Oncology.* 2016. p. 98–106.
15. Kennedy A, Waters E, Rowshanravan B, Hinze C, Williams C, Janman D, et al. Differences in CD80 and CD86 transendocytosis reveal CD86 as a key target for CTLA-4 immune regulation. *Nat Immunol.* 2022;23(9):1365–78.
16. Schneider H, Downey J, Smith A, Zinselmeyer BH, Rush C, Brewer JM, et al.

Reversal of the TCR Stop Signal by CTLA-4. *Science* (80-) [Internet]. 2006;313(September):1972–5. Available from:

<http://www.sciencemag.org/cgi/doi/10.1126/science.1131078%0Apapers3://publication/doi/10.1126/science.1131078>

17. Waterhouse P, Zheng Y, Nakamura K, Attridge K, Manzotti C, Schmidt EM, et al. Lymphoproliferative Disorders with Early Lethality in Mice Deficient in *Ctla-4*. *Science* (80-) [Internet]. 2011;270(5238):985–8. Available from:

<https://science.sciencemag.org/content/332/6029/600>

18. Tivol EA, Borriello F, Schweitzer AN, Lynch WP, Bluestone JA, Sharpe AH. Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4. *Immunity*. 1995;3(5):541–7.

19. Kuehn HS, Ouyang W, Lo B, Deenick EK, Niemela JE, Avery DT, et al. Immune dysregulation in human subjects with heterozygous germline mutations in *CTLA4*. *Science* (80-). 2014;345(6204):1623–7.

20. Katrin Klocke RH and KW. *Immunology - 2017 - Klocke - CTLA-4 expressed by FOXP3 regulatory T cells prevents inflammatory tissue attack and not.pdf*. 2017.

21. García-Chagollán M, Ledezma-Lozano IY, Hernández-Bello J, Sánchez-Hernández PE, Gutiérrez-Ureña SR, Muñoz-Valle JF. Expression patterns of CD28 and CTLA-4 in early, chronic, and untreated rheumatoid arthritis. *J Clin Lab Anal*. 2020;34(5):1–7.

22. Zhai JX, Zou LW, Zhang ZX, Fan WJ, Wang HY, Liu T, et al. CTLA-4 polymorphisms and systemic lupus erythematosus (SLE): A meta-analysis. *Mol Biol Rep*. 2013;40(9):5213–23.

23. Mesquita Júnior D, Cruvinel WM, Araujo JAP, Salmazi KC, Kallas EG, Andrade LEC. Imbalanced expression of functional surface molecules in regulatory and effector T cells in systemic lupus erythematosus. *Brazilian J Med Biol Res*. 2014;47(8):662–9.

24. Karabon L, Kosmaczewska A, Bilinska M, Pawlak E, Ciszak L, Jedynek A, et al. The CTLA-4 gene polymorphisms are associated with CTLA-4 protein expression levels in multiple sclerosis patients and with susceptibility to disease. *Immunology*. 2009;128(1 PART 2):787–96.

25. Lin TW, Hu YC, Yang YH, Chien YH, Lee NC, Yu HH, et al. CTLA-4 gene mutation and multiple sclerosis: A case report and literature review. *J Microbiol Immunol Infect* [Internet]. 2022;55(3):545–8. Available from:

<https://doi.org/10.1016/j.jmii.2021.10.009>

26. Kavvoura FK, Ioannidis JPA. CTLA-4 gene polymorphisms and susceptibility to type 1 diabetes mellitus: A HuGE review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2005;162(1):3–16.

27. Khalid Kheiralla KE. CTLA-4 (+49A/G) Polymorphism in Type 1 Diabetes Children of Sudanese Population. *Glob Med Genet*. 2021;08(01):011–8.

28. Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, Benatar M, Cea G, Evoli A, et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. *Neurology*. 2021;96(3):114–22.

29. Cai GM, Gao Z, Yue YX, Xie YC, Gao X, Hao HJ, et al. Association between CTLA-4 gene polymorphism and myasthenia gravis in a Chinese cohort. *J Clin Neurosci* [Internet]. 2019;69(xxxx):31–7. Available from:

<https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.08.079>

30. Al-Harbi N, Abdulla MH, Vaali-Mohammed MA, Bin Traiki T, Alswayyed M, Al-Obeed O, et al. Evidence of Association between CTLA-4 Gene Polymorphisms and Colorectal Cancers in Saudi Patients. *Genes (Basel)*. 2023;14(4).

31. Saverino D, Simone R, Bagnasco M, Pesce G. The soluble CTLA-4 receptor and its role in autoimmune diseases: An update. *Autoimmun Highlights*. 2010;1(2):73–81.

32. Nisticò L, Buzzetti R, Pritchard LE, Van Der Auwera B, Giovannini C, Bosi E, et al. The CTLA-4 gene region of chromosome 2q33 is linked to, and associated with, type 1 diabetes. *Hum Mol Genet*. 1996;5(7):1075–80.

33. Ueda H, Howson JMM, Esposito L, Heward J, Snook H, Chamberlain G, et al. Association of the T-cell regulatory gene CTLA4 with susceptibility to autoimmune disease. *Nature*. 2003;423(6939):506–11.

34. Callahan MK, Wolchok JD, Allison JP. Anti-CTLA-4 Antibody Therapy: Immune Monitoring During Clinical Development of a Novel Immunotherapy. *NIH Public Access*. NIH Public Access [Internet]. 2010;23(1):1–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>

35. Sobhani N, Tardiel-Cyril DR, Davtyan A, Generali D, Roudi R, Li Y. CTLA-4 in regulatory T cells for cancer immunotherapy. *Cancers (Basel)*.

2021;13(6):1–18.

36. Rowshanravan B, Halliday N, Sansom DM. CTLA-4: A moving target in immunotherapy. *Blood*. 2018;131(1):58–67.