



T Hücrelerin Eş Uyarıcı ve İnhibitörleri: CD28 Ailesi

Co-Stimulatory and Inhibitory of T Cell: CD28 Family

Mehmet Ali KARASELEK, İsmail REİSLİ

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji ve İmmünolojisi Bilim Dalı, Konya, Türkiye
Department of Pediatric Allergy and Immunology, Necmettin Erbakan University, Faculty of Medicine, Konya, Turkey

ÖZ

Hücrel bağışıklıkta rol oynayan T lenfositlerin, immün yanıt oluşturabilmesi için aktive olmaları gerekmektedir. T lenfosit aktivasyonu için iki sinyal gereklidir. Bu sinyallerden birincisi antijen tarafından sağlanır. İkinci sinyal ise, eş uyarıcı moleküller tarafından sağlanmaktadır. Yıllar önce T hücrelerin aktivasyonu için herhangi bir eş uyarıcıya ihtiyaç duymadığına inanılmaktaydı. Ancak yapılan in vitro ve in vivo çalışmalar T hücrelerin aktivasyonu ve büyümesi için eş uyarıcılara ihtiyaç duyduklarını göstermişlerdir. T hücre aktivasyonu ve büyümesi gerekli eş uyarıcılar, CD28 ailesi ve tümör nekrosis faktör (TNF) ailesi üyelerine ait olan moleküller tarafından sağlanır. CD28 ailesine ait 4 adet eş uyarıcı molekül tanımlanmıştır. Bunlar CD28, indüklenbilir T hücre kostimulasyon sistemi (ICOS), sitotoksik T lenfosit ilişkili protein 4 (CTLA-4, CD152) ve programlanmış hücre ölümü proteini 1 (PD-1) molekülleridir. CD28 ve ICOS T hücre aktivasyonunda pozitif etkili iken, CTLA-4 ve PD-1 molekülleri negatif etki göstermektedir. Bu derlemede CD28 ailesine ait eş uyarıcı moleküller, bu moleküllere ait ligandlar ve eş uyarıcı moleküllerin ligandlarla etkileşimleri tartışılmaktadır.

Anahtar kelimeler: CD28, CTLA-4, Eş uyarıcılar, ICOS, PD-1

Geliş Tarihi: 12/01/2015 • **Kabul Tarihi:** 28/01/2015

ABSTRACT

T cells that play role in cell-mediated immunity must be activated in order to generate immune responses. The two signals are required for T cell activation. The first of these signals is provided by the antigen. The second signal is provided by the co-stimulatory molecules. For many years it was believed that T cells do not require co-stimulation for activation. However, in vitro and in vivo studies have shown that T cells need the co-stimulatory molecules for activation and expansion. Co-stimulation for T-cell activation and growth is provided by molecules of CD28 and the tumor necrosis factor (TNF) family members. Four co-stimulatory molecules belonging to the CD28 family have been identified. These family members are CD28, inducible co-stimulator (ICOS), cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4, CD152) and programmed cell death protein 1 (PD-1). Although CD28 and ICOS showed positive effects, CTLA-4 and PD-1 molecule have a negative effect on T cell activation. In this review, we discussed co-stimulatory molecules belonging to the CD28 family, the ligands of these molecules, and the interactions of co-stimulatory molecules with ligands.

Key words: CD28, CTLA-4, co-stimulatory, ICOS, PD-1

Received: 12/01/2015 • **Accepted:** 28/01/2015

GİRİŞ

Hücrel immünite de görev yapan hücreler, hepsi kemik iliğinde bulunan pluripotent kök hücreden köken almaktadır. Kemik iliğinde bulunan pluripotent kök hücreler lenfoid ve miyeloid hücreleri oluşturmak üzere lenfoid ve miyeloid progenitörlere farklılaşırlar. Lenfoid progenitörler ise T hücre, B hücre ve doğal öldürücü hücreler (NK) olmak üzere üç farklı gruba ayrılabilir. Lenfoid progenitörlerinden oluşan T hücre progenitörleri kemik iliğinden ayrılır ve timus bezine doğru hareket

geçer ve burada olgun T hücreler olarak farklılaşırlar (Şekil 1). Ancak T hücrelerin enfeksiyona yanıt oluşturabilmesi için aktive olması gerekmektedir. Bu aktivasyon için de iki sinyal gereklidir (1,2). Birinci sinyal antijen tarafından sağlanan sinyaldir. Aktivasyon için gerekli ikinci sinyal ise; eş uyarıcı molekülleri tarafından sağlanan sinyaldir. Başka bir deyişle antijenin kendisi aktivasyon için birinci sinyali sağlarken, T lenfosit aktivasyonunun gerçekleşebilmesi için eş uyarıcı moleküllerine ihtiyaç vardır. İkinci sinyaller adı verilen eş uyarıcılar, T hücre yanıtının optimal olarak

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Mehmet Ali KARASELEK
Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye
e-posta: malikaraselek@gmail.com

başlamasına hizmet eder. CD4 ve CD8 reseptörleri antijen sunan hücrelerin (ASH) major histocompatibility kompleksine (MHC) bağlanır, T hücre reseptörü (THR) üzerinde bulunan ve eş uyarıcı moleküller olarak adlandırılan proteinlerde ASH üzerindeki ligandları ile etkileşime girer ve aktivasyon sağlanmış olur (3).

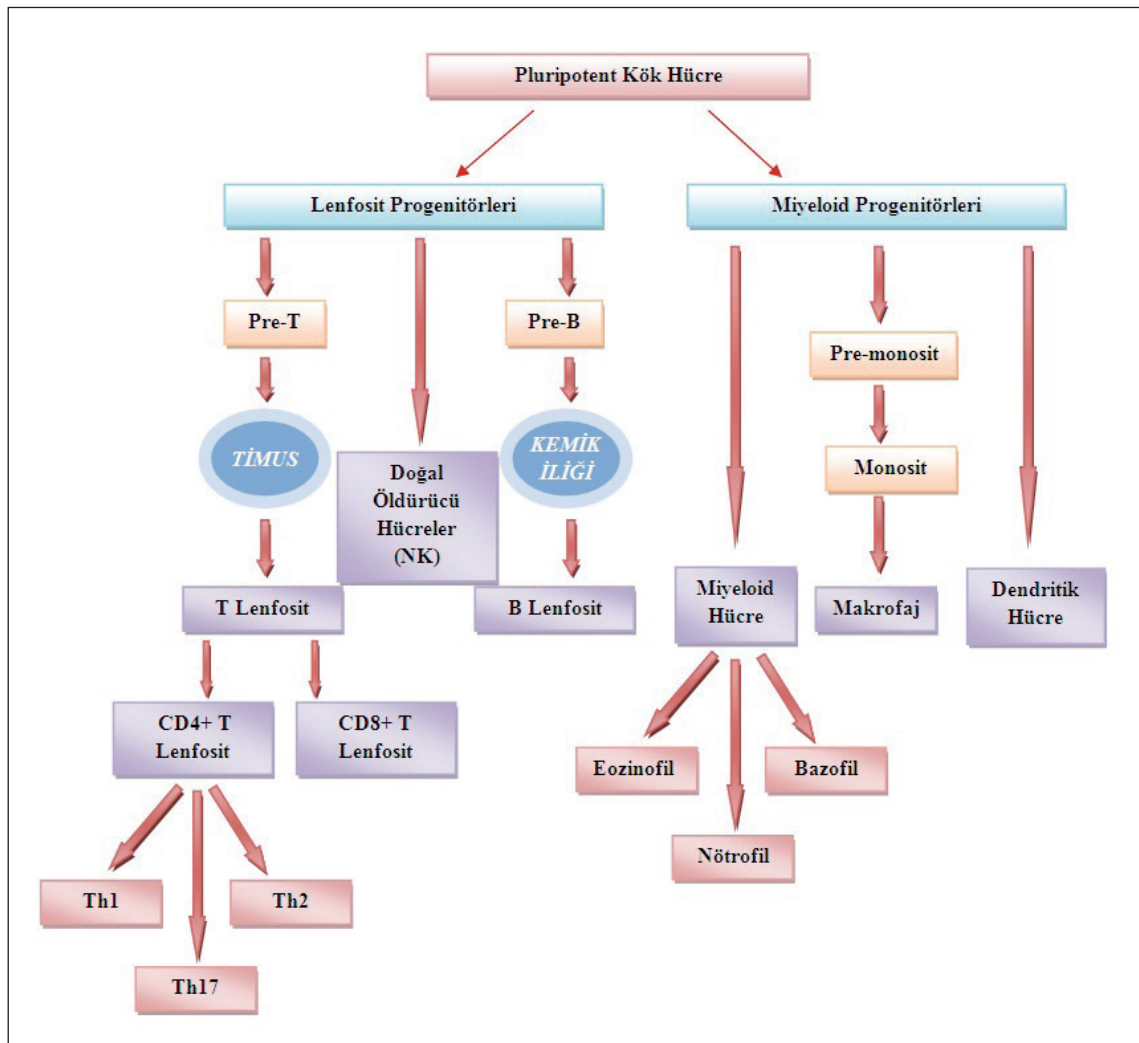
CD28 ailesi, T hücreler üzerinde en iyi tanımlanmış eş uyarıcı moleküllerdir (4,5). CD28 ailesinden başka tümör nekrosis faktör reseptör (TNFR) olarak adlandırılan ikinci bir grup eş uyarıcı ailesi bulunmakla birlikte, bu derlemede CD28 eş uyarıcı ailesine ait bilgiler özetlenecektir (6).

CD28 EŞ UYARICI ve İNHİBİTÖR AİLESİ

CD28 ailesi üyeleri değişken immünooglobulin benzeri kısa sitoplazmik uzantıları içeren yapılardır (7). Hücre yüzeyinde tanımlanan ilk eş uyarıcı reseptörler CD28

ailesidir (8). CD28 moleküllerinin tanımlanmasından sonra eş uyarıcı moleküllerin sayısında artış olmuş ve bu moleküller 4 ana gruba ayrılmıştır. Bunlar CD28, indüklenebilir T hücre kostimulatör sistemi (ICOS), sitotoksik T lenfosit ilişkili protein 4 (CTLA-4) ve programlanmış hücre ölümü proteini 1 (PD-1) molekülleridir. CD28 ve ICOS moleküllerin T hücrelerin aktivasyonunda pozitif yönde rol oynarken, CTLA-4 ve PD-1 molekülleri T hücrelerin inaktivasyonunda rol oynayan eş uyarıcı moleküllerdir. İnhibitör etkili eş uyarıcılar, T lenfosit yanıtlarının negatif regülasyonunda rol oynarlar (9-11).

İnsanda CD4+ T lenfositlerin hemen tamamı ve CD8+ T lenfositlerin yaklaşık %50'si CD28 moleküllerini ekspres ederler (12,13). Kronik enfeksiyonlara ve yaşa bağlı olarak CD28 moleküllerin de oluşacak kayıp genel olarak immün



Şekil 1. Pluripotent kök hücreden T hücre farklılaşması.

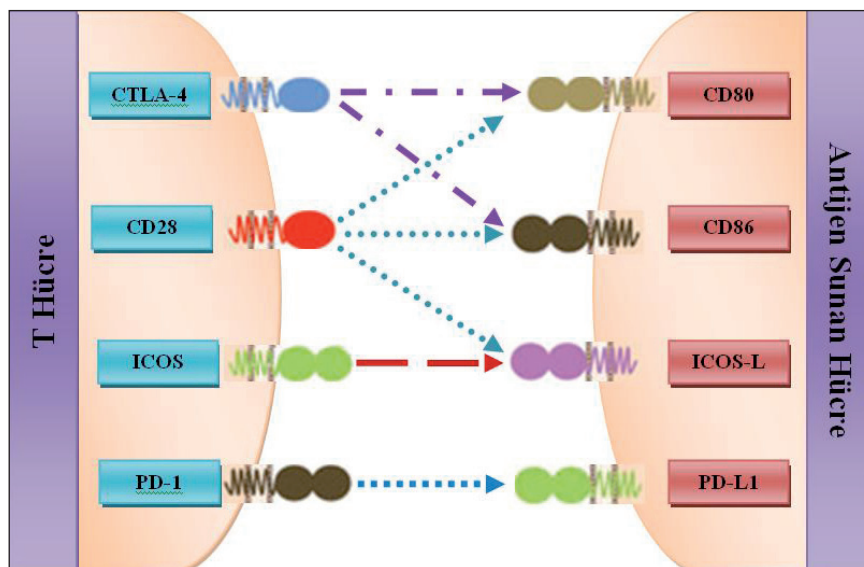
yanıtlarda bozukluklarla sonuçlanır. T hücre yanıtı, T hücre yüzeylerinde bulunan CD28 molekülü ile antijen sunan hücrenin yüzeyinde eksprese edilen liganlarla ilişki kurmasına bağlıdır. B7-1 (CD80) ve B7-2 (CD86) en iyi tanımlanmış CD28 liganlarıdır (14,15). CD80 ve CD86 molekülleri ve bu moleküllerin reseptörlerinin etkileşimleri eş uyarıcı ve eş inhibitör yollarında önemli bir rol sahiptir. Antijen sunan hücrelerde bulunan CD80 ve CD86 molekülleri sadece CD28'in değil, aynı zamanda CTLA-4 molekülünün de ligandı olarak tanımlanmıştır (16,17). Genel olarak, CD86 T hücre aktivasyonunda daha hızlı artarak birlikte, CD80 aktivasyonu ile birlikte daha yavaş artış göstermektedir. CTLA-4'de tıpkı CD28 gibi CD80 ve CD86 moleküllerine karşı yüksek affiniteye sahiptir (18,19). T lenfosit eş uyarıcılar, ligandları ve etkileşimleri Şekil 2, Tablo I'de gösterilmiştir. Ayrıca eş uyarıcı ve inhibitörler ile ilgili ilişkili hastalıklar Tablo II'de belirtilmiştir.

CD28 yapısal olarak incelendiğinde immünglobulin benzeri domainin C-terminal bölgesi yüksek miktarda korunan bölgeler içermektedir. Bu bölgeler heksapeptid

(MYPPPY) olup ve yüksek oranda korunmuşlardır. Bu heksapeptid bölgeler B7 molekülleri için bağlanma bölgelerini içermektedir (20-22). Ayrıca CD28 moleküllerinin sitoplazmik kuyruklarındaki YMNM ve PYAP aracılığıyla birçok fonksiyona aracılık eder (23). Tek başına CD28 molekülünün eş uyarıcı moleküllerle ligasyonu, T hücre aktivasyonunda az bir etkiye sahiptir. Çünkü CD28'in THR ile etkileşime girdiği zaman birçok THR sinyali etkileşime geçer. Bu sinyallerden en önemlisi interlekin 2 (IL-2) üretimidir. THR ile CD28 ligasyonundan sonra IL-2 geninin transkripsiyonunda önemli oranda artış meydana gelir ve IL-2 üretimi artar. IL-2, T hücrelerin çoğalmasını ve büyümesini sağlayan bir sitokindir. CD28 moleküllerinin yokluğunda etkileşime girdiğinde ya T hücreler apoptoz ile hücre ölümüne gider ya da T hücre yanıtızsızlığı durumu olarak bilinen anergi durumu ortaya çıkar. CD28 otoimmünite de de kritik bir rol oynamaktadır. Multiple sklerozda deneysel olarak yapılan çalışmalar, CD28/B7 etkileşimlerinin bozulması ile otoimmün hastalığın şiddetinde bir azalma olduğunu göstermiştir. CD28/B7 etkileşiminin bloke edilmesinin, miyokardit, artritis, tiroitit ve myastenia

Tablo I. T hücre eş uyarıcı moleküller, ligandları ve T hücre aktivasyonundaki rolü

Eş uyarıcı moleküller	Eş uyarıcı moleküllerin ligandları	Eş uyarıcıların T hücre aktivasyonundaki etkisi
CD28	CD80, CD86	Pozitif
ICOS	B7h, ICOSL, B7RP-1, B7H-2, GL-50	Pozitif
CTLA-4	CD80, CD86	Negatif
PD-1	PD-L1(B7-H1), PD-L2 (B7-DC)	Negatif



Şekil 2. T lenfosit eş uyarıcılar ve ligandları.

Tablo II. Eş uyarıcı moleküllerin inhibisyonunun deneysel olarak tedavide kullanımı

Kullanılan molekül	Hastalıklar
Anti CD28	Multiple skleroz Miyokardit Romatoid artrit Troidit Myastenia gravis İnflamatuvar hastalıklar Otoimmün hastalıklar Böbrek ve kalp transplantasyonlarında rejeksiyonlarının önlenmesi Allerjik astım Graft versus host hastalığı
Anti CD28/CTLA-4 Ig	Böbrek ve kalp transplantasyonlarında rejeksiyonlarının önlenmesi Romatoid artrit
Anti ICOS	Otoimmün diyabet Otoimmün ensefalomyelit
Anti CTLA-4	Otoimmün hastalıklar Romatoid artrit Kalp transplantasyonları Allerjik astım
Anti PD-1	Dilate kardiyomyopati Akut Tip I diyabet Lupus benzeri glomerülonefrit

gravidite de hastalığın şiddetini azalttığı gösterilmiştir (24). Ayrıca inflamatuvar hastalıklarda ve transplant rejeksiyonunun önlenmesinde CD28 yolağının blokajı ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır. CD28 ile yapılan diğer bir çalışmada, bu molekülün CD80/CD86 ile bağlanması önlenmesi, havayolu inflamasyonunda bir azalmaya neden olmuştur (25). İlave olarak, atopik insanlardaki CD28 sinyalinin blokajının allerjik inflamasyonu azaltmada rolü olabileceğini göstermiştir. Örneğin, allerjik astımlı bireylerde, sağlıklı bireylere göre, artmış CD28, CD86 ve CTLA-4 ekspresyonu bildirilmiştir (26).

ICOS molekülü, yapı olarak CD28 molekülüne yaklaşık %30-40 oranda benzemekle birlikte T hücrelerin uyarılmasından sonra CD4 ve CD8 T hücrelerin yüzeylerinde regüle edilirler (27,28). ICOS molekülünde CD28'de bulunan MYPPPY hegzapeptid eksikliğinde dolayı, ne CD80 ne de CD86 molekülüne bağlanabilir. ICOS molekülünün ligandı B7h ve ICOSL'dir ve bu molekül CD28 ve CTLA-4 molekülüne bağlanamaz. B7h ligandı ASH'lerden başka B hücreleri, makrofajlar ve dendritik hücrelerde de bulunmaktadır. Ayrıca lenfoid olmayan akciğer ve kalp dokusunda da bulunduğu gösterilmiştir (29). B7h ligandından başka, B7RP-1, B7H-

2 ve GL-50 ligandları da tanımlanmıştır. ICOS naif T hücre yüzeylerinde eksprese edilmez, aktivasyonu takiben eksprese olan bir moleküldür (27,28). ICOS efektör T hücre yanıtının uyarılmasında, T hücreye bağlı B hücre yanıtında ve T hücre toleransının düzenlenmesinde kritik bir role sahiptir. CD28 molekülünde olduğu gibi ICOS'da IL-4, IL-5, IL-6, GM-CSF ve TNF- α gibi bazı sitokinlerin sekresyonuna yol açar (30). Ayrıca bazı çalışmalar ICOS molekülünün ligandı ile etkileşimleri sonucu IL-10 ve IFN- γ sekresyonu artırdığı bildirilmiştir (28). ICOS ile ICOS-L etkileşimleri ve bu etkileşim sonucu oluşan sitokinler T hücresi ile B hücresinin işbirliği ve B hücrelerin bellek hücrelerine dönüşmesinde önemli rol oynamaktadır (27,30). ICOS deneysel olarak doku transplantasyonunda denenmiş ve olumlu sonuçlar alınmıştır. Nanji ve ark. doku transplantasyonunun rejeksiyonunda artmış ICOS ifadesi olduğunu tespit etmişler ve anti ICOS ve sirolimus kombinasyonlu tedaviler kullanılarak rejeksiyon süresinin daha uzun süre olabileceğini bildirmişlerdir (31,39). Bu çalışmadan sonra aynı grup araştırmacılar, ICOS ve CD40 ligandlarının blokajını önleyen ajanlar kullanılarak yapılan çalışmalarda graft sağ kalım süresinin daha uzun olduğunu tespit etmişlerdir (31). Ayrıca ICOS blokajının otoimmün diyabeti önemli ölçüde azalttığı da bildirilmiştir (32,33,39).

CTLA-4 molekülü CD28 molekülünün homologue olmakla birlikte, CD28 moleküllerin aksine T hücre aktivasyonunun negatif regülasyonunda rol oynar (34). CTLA-4 1987 yılında Brunet tarafından tanımlanmıştır ve CD28 molekülü ile %78 oranında homologdur ancak CD28 molekülünün aksine T hücre aktivasyonunu durdurucu yönde etki gösterir (35-37). CTLA-4, CD80 ve CD86 ile ligasyon oluşturduğunda 3 olay meydana gelir. Birincisi, T hücre çoğalması inhibe olur. İkincisi, IL-2 üretimi azalır ve üçüncüsü hücre döngüsünün ilerlemesi yavaşlar. Ayrıca CTLA-4, immünregülatör sitokinler olan TGF- β ve IL-10 üretimini artırarak immün sistemin efektör yanıtını baskılamaktadır (38,39). CTLA-4, tıpkı CD28 gibi ASH'deki CD80 ve CD86 ligandlarına bağlanır fakat bağlanma affiniteleri birbirinden farklı olmakla birlikte CTLA-4'ün affinitesi CD28'in affinitesinden 10-100 kat daha fazladır (14,15). Ayrıca CD28'in aktivasyonu için CD80 ve CD86 liganlarından birine bağlanması yeterli iken, CTLA-4'ün negatif fonksiyon gösterebilmesi için ASH'deki her iki liganda da bağlanması gerekmektedir. CTLA-4 ile çeşitli çalışmalarda; CTLA-4 eksikliği bulunan farelerde, T hücrelerin güçlü bir şekilde Th2 hücrelere farklılaştığı gösterilmiştir (40). Ayrıca Th17 hücrelerin cevaplarını etkileri de gösterilmiştir ve anti CTLA-4 antikoru kullanılarak yapılan çalışma artmış Th17 farklılaşması ve IL-17 üretimi ile sonuçlanmıştır (41,42). Kostimülatör sinyallerin manipülasyonu allogreft rejeksiyonun önlenmesi için potansiyel bir hedeftir. Fare transplantasyon modellerinde greft kabul süresi, CTLA4 Ig ya da anti-CD80/CD86 mAb kullanılarak ve böylece CD28'in CD80 ve CD86 ile etkileşmesi önlenerek uzatılmıştır (43-45). Bir intestinal allogreft rejeksiyon modelinde, CTLA4 Ig ile CD28-CD80/CD86 etkileşiminin blokajı wild tip ve CD28 yoksun farelerde rejeksiyonu önlemiştir (44). Kardiyak allogreft modelinde, CTLA4 Ig kalp allogreftlerinin kalıcı olarak kabulünü de sağlamıştır (46). CTLA4 Ig verilmesi proliferasyonu azaltır ve bölünen hücrelerin apoptozise duyarlılığını artırır ki bu, transplantasyon modellerinde CTLA4 ile indüklenmiş allogreft sağkalım yollarının varlığını gösterir. Ayrıca CTLA-4 Ig, romatoid artritte kullanılmak üzere kullanılmak üzere FDA tarafından onay almıştır (47).

PD-1, tip I transmembran proteindir, sadece tek bir değişken bölge ihtiva eder ve sitoplazmik kuyruklarında tirozin bazlı immün reseptör inhibisyon motifi (ITIM) ihtiva eder. CTLA-4 ile %23 oranında benzerlik göstermektedir. PD-1 molekülünde MYPPY motifleri bulunmamaktadır ve

aktive olmuş T lenfositler üzerinde eksprese edilir. Ayrıca PD-1'in B lenfositlerde eksprese edildiği gösterilmiş ve bu özelliği ile de immün regülasyonda CTLA-4'den daha geniş spektruma sahip olabileceğini düşündürmektedir (48). PD-1 ile yapılan çalışmalar periferel toleransın indüklenmesinde görev aldığını da düşündürmektedir. Diğer eş uyaran ve inhibitörlerde olduğu gibi PD-1'de PD-L1(B7-H1) ve PD-L2 (B7-DC) olmak üzere iki liganda sahiptir. Bu ligandlar dendritik hücre ve monositler gibi profesyonel ASH'lerde eksprese edilirler. PD-1 eksikliği olan farelerle yapılan çalışmalar, yüksek titrede otoantikör üretimi ile karakterize otoimmün hastalıkların, PD-1 ekspresyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bir çalışmada PD-1 molekülünün otoreaktif B hücre reaksiyonlarını düzenlemede önemli bir role sahip olduğunu ortaya konulmuştur (49). Pulmoner dendritik hücreler, makrofajlar ve B hücrelerce eksprese edilen PDL-1; allerjen sensitizasyonu ve havayolu yüklemesinden sonra artmıştır. Ayrıca allerjen yüklemesi sırasında anti-PD-L2 mAb verilmesi havayolu aşırı yanıtını, akciğerde eozinofiliyi ve bronkoalveolar lavajda Th2 sitokin düzeylerinin artışı tetiklemiştir (50). Yapılan diğer çalışmalarda da PD-1'in yokluğunun otoimmün kardiyomiyopati, artrit ve lupus benzeri glomerülonefrit ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (51).

CD28 ailesine ait olan fakat daha tam olarak tanımlanmamış diğer bir molekül ise BTLA molekülüdür. BTLA yapısal olarak T hücreler üzerinde düşük seviyede eksprese edilmekte olup T hücre ve B hücrelerinde upregülasyonunda rol oynamaktadır. Bu molekülün T hücre aracılı immün yanıtta nasıl bir rol üstlendiği tam olarak bilinmemekle birlikte, sitotoksik T hücrelerin gelişimini ve bellek hücrelere dönüşümünü engelleyerek adaptif immün yanıtın gelişmesinde negatif bir rol oynadığı düşünülmektedir (52-54).

T hücre eş uyaran moleküller bu derlemede ve literatürdeki diğer çalışmalarda belirtildiği gibi birçok otoimmün hastalıklar, doku ve organ transplantasyonlarında önemli bir yere sahiptir. Bu eş uyaran molekülleri hedefleyen özel monoklonal antikörler kullanılarak birçok hastalığın tedavisi sağlanabilir. Yapılan çalışmalar neticesinde romatoid artrit de CTLA-4 Ig FDA tarafından onay almıştır. Bu çalışmalar ışığında daha birçok hastalığa tedavi alternatifi olarak bu moleküller ile ilgili kapsamlı çalışmalar gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Janeway CA, Bottomly K. Signals and signs for lymphocyte responses. *Cell* 1994; 76(2): 275-85.
2. Sharpe AH, Abbas AK. T-cell costimulation - biology, therapeutic potential and challenges. *N Engl J Med* 2006; 355:973-5.
3. Rich I, Robert R (eds). *Clinical Immunology: Principles and practice*. 4th ed. Elsevier:London, 2008.
4. Greenwald RJ, Freeman GJ, Sharpe AH. The B7 family revisited. *Annu Rev Immunol* 2005; 23: 515-48.
5. Rudd CE, Raab M. Independent CD28 signaling via VAV and SLP-76: A model for in trans co-stimulation. *Immunol Rev* 2003; 192: 32-41.
6. Watts TH. TNF/TNFR family members in co-stimulation of T cell responses. *Annu Rev Immunol* 2005; 23: 23-68.
7. Riley JL, June CH. The CD28 family: A T-cell rheostat for therapeutic control of T-cell activation. *Blood* 2005; 105:13-21.
8. June CH, Ledbetter JA, Linsley PS, Thompson CB. Role of the CD28 receptor in T-cell activation. *Immunol Today* 1990;11: 211-6.
9. Watts TH, DeBenedette MA. T cell co-stimulatory molecules other than CD28. *Curr Opin Immunol* 1999;11:286-93.
10. Mueller DL. T cells: A proliferation of costimulatory molecules. *Curr Biol* 2000; 10:227-30.
11. Frauwirth KA, Thompson CB. Activation and inhibition of lymphocytes by costimulation. *J Clin Invest* 2002; 109:295-9.
12. Warrington KJ, Vallejo AN, Weyand CM, Goronzy JJ. CD28 loss in senescent CD4 T cells: Reversal by interleukin-12 stimulation. *Blood* 2003; 101:3543-9.
13. Topp MS, Riddell SR, Akatsuka Y, Jemsen MC, Blattman JN, Greenberg PD. Restoration of CD28 expression in CD28- CD8_{hi} memory effector T cells reconstitutes antigen-induced IL-2 production. *J Exp Med* 2003;198:947-55.
14. Carreno BM, Collins M. The B7 family of ligands and its receptors: New pathways for costimulation and inhibition of immune response, *Annu Rev Immunol* 2002; 20: 29-53.
15. Sharpe AH, Freeman GJ. The B7-CD28 superfamily. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 116-26.
16. Bour-Jordan H, Esensten JH, Martinez-Llordella M, Penaranda C, Stumpf M, Bluestone JA. Intrinsic and extrinsic control of peripheral T-cell tolerance by costimulatory molecules of the CD28/B7 family. *Immunol Rev* 2011;241: 180-205.
17. Dilek N, Poirier N, Hulin P, Coulon F, Mary C, Ville S, et al. Targeting CD28, CTLA-4 and PD-L1 costimulation differentially controls immune synapses and function of human regulatory and conventional T-Cells. *Plos One* 2013; 8(12): 1-14.
18. Peach RJ, Bajorath J, Brady W, Leytze G, Greene J, Naemura J, et al. Complementarity determining region 1 (CDR1)- and CDR3-analogous regions in CTLA-4 and CD28 determine the binding to B7-1. *J Exp Med* 1994; 180: 2049-58.
19. Linsley PS, Greene JL, Brady W, Bajorath J, Ledbetter JA, Peach R. Human B7-1 (CD80) and B7-2 (CD86) bind with similar avidities but distinct kinetics to CD28 and CTLA4 receptors. *Immunity* 1994; 1: 793-801.
20. Gross JA, St. John T, Allison JP. The murine homologue of the T lymphocyte antigen CD28. Molecular cloning and cell surface expression. *J Immunol* 1990;144: 3201-10.
21. 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* 1987; 328: 267-70.
22. Peach RJ, Bajorath J, Brady W, Leytze G, Greene J, Naemura J, et al. Complementarity determining region 1 (CDR1)- and CDR3-analogous regions in CTLA-4 and CD28 determine the binding to B7-1. *J Exp Med* 1994; 180: 2049-58.
23. Chen L, Flies DB. Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition. *Nat Rev Immunol* 2013;13(4):227-42.
24. Singh N, Chandler PR, Seki Y, Baban B, Takezaki M, Kahler DJ, et al. Role of CD28 in fatal autoimmune disorder in scurfy mice. *Blood* 2007; 110(4): 1199-1206.
25. Jen KY, Jain VV, Makani S, Finn FW. Immunomodulation of allergic responses by targeting costimulatory molecules. *Allergy Clin Immunol* 2006;6(6):489-94.
26. Jaffar Z, Roberts K, Pandit A, Linsley P, Djukanovic R, Holgate S. B7 costimulation is required for IL-5 and IL-13 secretion by bronchial biopsy tissue of atopic asthmatic subjects in response to allergen stimulation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999;20: 153-62.
27. Hutloff A, Dittrich AM, Beier KC, Eljaschewitsch B, Kraft R, Anagnostopoulos I, Kroczeck RA. ICOS is an inducible T-cell costimulator structurally and functionally related to CD28. *Nature* 1999;397:263-6.
28. Yoshinaga SK, Whoriskey JS, Khare SD, Sarmiento U, Guo J, Horan T, et al. T-cell co-stimulation through B7RP-1 and ICOS. *Nature* 1999;402:827-32.
29. Coyle AJ, Gutierrez-Ramos. The role of ICOS and other costimulatory molecules in allergy and asthma. *Springer Semin Immunopathol* 2004;25:349-59.
30. Beier KC, Hutloff A, Dittrich AM, Heuck C, Rauch A, Büchner K, et al. Induction, binding specificity and function of human ICOS. *Eur J Immunol* 2000; 30: 3707-17.
31. Nanji SA, Hancock WW, Anderson CC, Adams AB, Luo B, Schur CD, et al. Multiple combination therapies involving blockade of ICOS/B7RP-1 costimulation facilitate long-term islet allograft survival. *Am J Transplant* 2004;4:526-36.
32. Nanji SA, Hancock WW, Luo B, Schur CD, Pawlick RL, Zhu LF, et al. Costimulation blockade of both inducible costimulator and CD40 ligand induces dominant tolerance to islet allografts and prevents spontaneous autoimmune diabetes in the NOD mouse. *Diabetes* 2006; 5: 27-33.
33. Ansari MJ, Fiorina P, Dada S, Guleria I, Ueno T, Yuan X, et al. Role of ICOS pathway in autoimmune and alloimmune responses in NOD mice. *Clin Immunol* 2008;126:140-7.

34. Walunas TL, Lenschow DJ, Bakker CY, Linsley PS, Freeman GJ, Green JM, et al. CTLA-4 can function as a negative regulator of T cell activation. *Immunity* 1994; 1:405-13.
35. 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* 1987; 328:267-70.
36. Harper K, Balzano C, Rouvier E, Mattei MG, Luciani MF, Golstein P. CTLA-4 and CD28 activated lymphocyte molecules are closely related in both mouse and human as to sequence, message expression, gene structure, and chromosomal location. *J Immunol* 1991; 147:1037-44.
37. Freeman GJ, Lombard DB, Gimmi CD, Brod SA, Lee K, Laning JC, et al. CTLA-4 and CD28 mRNA are coexpressed in most T cells after activation. Expression of CTLA-4 and CD28 mRNA does not correlate with the pattern of lymphokine production. *J Immunol* 1992; 149:3795-801.
38. Tang Q, Boden EK, Henriksen KJ, Bour-Jordan H, Bi M, Bluestone JA, et al. Distinct roles of CTLA-4 and TGF-beta in CD4+CD25+ regulatory T cell function. *Eur J Immunol* 2004; 34: 2996-3005.
39. Lee IF, Ou D, Metzger DL, Warnock GL. The role of T-Cell costimulatory pathways in regulation of autoimmune diabetes. *J Clin Cell Immunol* 2012;2:1-9.
40. Bour-Jordan H, Grogan JL, Tang Q, Auger JA, Locksley RM, Bluestone JA. CTLA-4 regulates the requirement for cytokine-induced signals in T(H)2 lineage commitment. *Nat Immunol* 2003;4:182-8.
41. Khattri R, Auger JA, Griffin MD, Sharpe AH, Bluestone JA. Lymphoproliferative disorder in CTLA-4 knockout mice is characterized by CD28-regulated activation of Th2 responses. *J Immunol* 1999;162:5784-91.
42. Ying H, Yang L, Qiao G, Li Z, Zhang L, Yin F, et al. Cutting edge: CTLA-4--B7 interaction suppresses Th17 cell differentiation. *J Immunol* 2010;185:1375-8.
43. Lakkis FG, Konieczny BT, Saleem S, Baddoura FK, Linsley PS, Alexander DZ, et al. Blocking the CD28-B7 T cell costimulation pathway induces long term cardiac allograft acceptance in the absence of IL-4. *J Immunol* 1997;158:2443-8.
44. Wang GM, Yang YZ, Jin AL, Li AL, Hao J, Gao X, et al. Blockade of both CD28/B7 and OX40/OX40L Co-stimulatory signal pathways prolongs the survival of Islet Xenografts. *Transplant Proc* 2005;37:4449-51.
45. Seville F, Vanhove B, Soulillou JP. Mechanism of tolerance induction: Blockade of co-stimulation. *Phil Trans R Soc Lond B* 2001;356:649-57.
46. Guillot C, Mathieu P, Coathalem H. Tolerance to cardiac allografts via local and systemic mechanisms after adenovirus-mediated CTLA-4 Ig expression. *J Immunol* 2000;164:5258-68.
47. Bluestone JA, St Clair EW, Turka LA. CTLA4Ig: Bridging the basic immunology with clinical application. *Immunity* 2006;24:233-8.
48. Agata Y, Kawasaki A, Nishimura H, Ishida Y, Tsubata T, Yagita H, et al. Expression of the PD-1 antigen on the surface of stimulated mouse T and B lymphocytes. *Int Immunol* 1996;8:765-72.
49. Okazaki T, Honjo T. The PD-1-PD-L pathway in immunological tolerance. *Trends Immunol* 2006;27:195-201.
50. Matsumoto K, Inoue H, Nakano T, Tsuda M, Yoshiura Y, Fukuyama S, et al. B7-DC regulates asthmatic response by an IFN-gamma-dependent mechanism. *J Immunol* 2004;172: 2530-41.
51. Nishimura H, Nose M, Hiai H, Minato N, Honjo T. Development of lupuslike autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. *Immunity* 1999;11:141-51.
52. Zeng C, Wu T, Zhen Y, Xia XP, Zhao Y. BTLA, a new inhibitory B7 family receptor with a TNFR family ligand. *Cell Mol Immunol* 2005;2:427-32.
53. Krieg C, Boyman O, Fu YX, Kaye J. B and T lymphocyte attenuator regulates CD8+ T cell intrinsic homeostasis and memory cell generation. *Nat Immunol* 2007;8:162-71.
54. Boesteanu AC, Katsikis PD. Memory T cells need CD28 costimulation to remember. *Semin Immunol* 2009;21(2):69-77.