

PERANAN GEN CD40 DAN CD40L (CD154) DALAM PENINGKATAN EKSPRESI SEL TIROID

Trisia Lusiana Amir

Program Studi S1 Fisioterapi, Fakultas Fisioterapi, Universitas Esa Unggul
Jalan Arjuna Utara No.9 Kebon Jeruk Jakarta 11510
trisia@esaunggul.ac.id

Abstract

CD40 is a member of TNFR which is generally expressed on the surface of B cells. Its activity is influenced by CD40L (CD154) in activated CD4 + T cells. CD40-CD154 interactions play a role in immune regulation, especially mediating the response of T cell-influenced B cells. Abnormal CD40-CD154 interactions can result in GD, by affecting thyroid cell activity. CD40 gene polymorphism has been reported to improve the translation process and expression of CD40 proteins that influence the pathogenesis of GD.

Keywords: *CD40, CD154, polymorphism, thyroid*

Abstrak

CD40 merupakan salah satu anggota TNFR yang secara umum diekspresikan pada permukaan sel B. Aktivitasnya dipengaruhi oleh CD40L (CD154) pada sel T CD4+ yang teraktivasi. Interaksi CD40-CD154 berperan dalam regulasi imun, terutama memediasi respon sel B yang dipengaruhi sel T. Interaksi CD40-CD154 yang abnormal dapat mengakibatkan terjadinya GD, dengan mempengaruhi aktivitas sel tiroid. Polimorfisme gen CD40 telah dilaporkan dapat meningkatkan proses translasi dan ekspresi protein CD40 yang berpengaruh terhadap patogenesis GD.

Kata kunci: CD40, CD154, polimorfisme, tiroid

Pendahuluan

Cluster of Differentiation-40 (CD40) adalah suatu reseptor permukaan sel yang merupakan bagian dari *Tumor Necrosis Factor Receptor* (TNFR). Umumnya CD40 diekspresikan pada permukaan sel B, namun juga ditemukan pada monosit, sel dendritik, sel endotelium dan sel epitel. CD40 merupakan suatu molekul glikoprotein dengan berat molekul 45-50 kDa yang tersusun oleh 277 asam amino. Protein ini terdiri dari domain ekstraseluler (193 AA), domain transmembran (22 AA) dan domain intraseluler (62 AA). Peranan CD40 yang paling krusial adalah meregulasi respon imun humoral yang dipengaruhi oleh sel T. Oleh karena itu, CD40 juga berperan pada

patogenesis berbagai penyakit autoimun (Van Kooten, 2000).

Aktivitas CD40 sangat dipengaruhi oleh ligannya, yaitu CD40 *Ligand* (CD40L/CD154) yang secara umum terekspresi pada permukaan sel T CD4+ yang teraktivasi. CD154 merupakan bagian dari *Tumor Necrosis Factor* (TNF) berupa polipeptida yang terdiri atas 261 asam amino dengan berat molekul 32-33kD. Protein ini terdiri dari domain ekstraseluler (215 AA), domain transmembran (24 AA) dan domain intraseluler (22 AA). Interaksi CD40 dengan ligannya CD154 dapat menstimulasi proliferasi dan diferensiasi sel T, mengubah respon imun ke jalur T helper 2 dan meregulasi imunitas humoral

(Tomer, *et al.*, 2002). Selain itu, interaksi ini juga melindungi pusat-pusat germinal dari apoptosis (Huber *et al.*, 2012).

Beberapa penelitian yang telah dilakukan sebelumnya menunjukkan bahwa adanya polimorfisme gen CD40 dan CD154, dapat memicu terjadinya berbagai penyakit autoimun. Salah satu penyakit autoimun yang etiologinya dipengaruhi oleh gen CD40 adalah penyakit *Graves' disease* (GD) yang merupakan bagian dari *Autoimmune Thyroid Diseases/ AITD* (Houston, *et al.*, 2004). GD merupakan suatu kelainan autoimun pada kelenjar tiroid yang ditandai dengan hipertiroidisme (Kumar Ashok, *et al.*, 2010). Hal ini terjadi karena adanya pembentukan antibodi terhadap reseptor tirotropin/ *Thyroid Stimulating Hormone Receptor* (TSHR) pada membran sel folikular tiroid (Abbas, *et al.*, 2010). Sel T yang spesifik terhadap tiroid aktif dan menginfiltrasi sel tiroid sehingga dihasilkan beberapa sitokin yang menyebabkan perubahan sel T helper 1 (Th1) menjadi sel T helper 2 (Th2). Th2 mengaktifkan sel B untuk mensekresikan antibodi terhadap TSHR yang meningkatkan proliferasi dan vaskularisasi sel-sel tiroid, sintesis dan sekresi hormon tiroid berupa Triiodotironin (T3) dan Tiroksin (T4) yang menyebabkan pembesaran kelenjar tiroid (Galofre, *et al.*, 2012).

Mutasi dari CD154 juga menyebabkan *X-linked immunodeficiency* yang ditandai dengan peningkatan Immunoglobulin M dan sering dikenal dengan istilah sindrom IgM (Kurylowicz, *et al.*, 2005). Terdapatnya gangguan genetik pada CD154 ditandai dengan terjadinya imunodefisiensi dan peningkatan risiko terhadap berbagai penyakit autoimun, namun peranannya terhadap reaksi autoimun belum dipelajari lebih lanjut (Houston, *et al.*, 2004) dan (Tomer, *et al.*, 2003) Beberapa penelitian mendeteksi adanya polimorfisme gen

CD154 dan peranannya terhadap patogenesis beberapa penyakit autoimun seperti *Rheumatoid Arthritis* (RA), *Kawasaki Disease*, dan *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE), namun peranannya terhadap patogenesis GD yang meningkatkan aktivitas sel tiroid belum diketahui (Bermúdez, *et al.*, 2012), (Chadha, *et al.*, 2005) dan (Onouchi, *et al.*, 2004).

Salah satu metode yang dapat digunakan untuk mengidentifikasi variasi genetik/ polimorfisme suatu gen CD40 yang memicu terjadinya penyakit adalah dengan mendeteksi ada atau tidaknya *Single Nucleotide Polymorphism* (SNP) pada gen tersebut (Junichi Tani and Yuji Hiromatsu, 2013). Berdasarkan hasil penelitian secara *in vitro*, terdapatnya polimorfisme alel C pada *5-Untranslated Region* (5'UTR) gen CD40 dapat meningkatkan proses translasi dan ekspresi protein CD40. Semakin meningkat ekspresi protein CD40 maka kecenderungan untuk berinteraksi dengan CD154 semakin tinggi sehingga berpengaruh terhadap peningkatan ekspresi sel folikular tiroid dan patogenesis GD (Ming Li, *et al.*, 2012) dan (Myśliwiec, *et al.*, 2007).

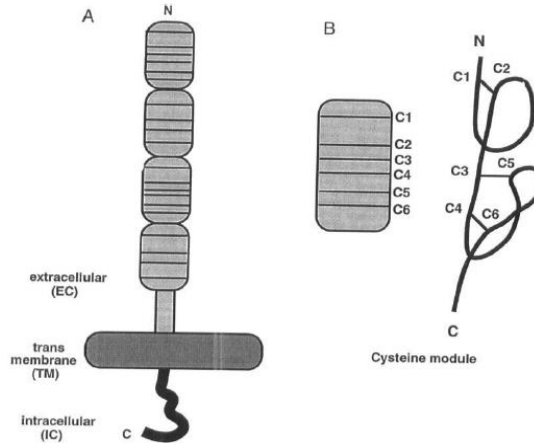
Hasil dan Pembahasan CD40 dan CD40L (CD154)

CD40 adalah anggota dari *Tumor Necrosis Factor Receptor* (TNFR) yang pertama kali ditemukan pada tahun 1985 melalui reaksi antibodi monoklonal terhadap sel B dan menunjukkan efek kostimulator untuk proliferasi sel B. CD40 merupakan suatu molekul glikoprotein dengan berat molekul 45-50 kDa. CD40 berperan sebagai protein transmembran tipe I, yang tersusun oleh 277 asam amino, yang terdiri atas: domain ekstraseluler (193 AA), domain transmembran (22 AA) dan domain intraseluler (62 AA). Struktur

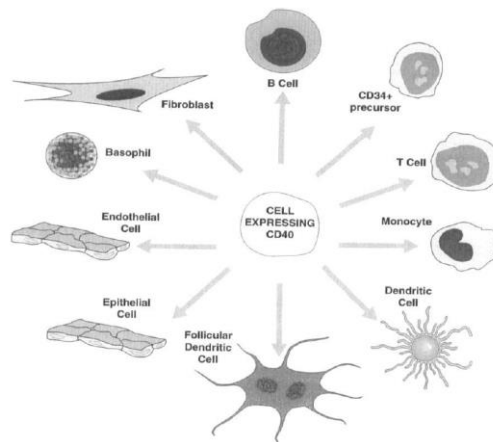
protein CD40 dapat dilihat pada Gambar 1 (Van Kooten, 2000).

Ekspresi CD40 tidak hanya ditemukan pada permukaan sel B. Beberapa penelitian terakhir menunjukkan bahwa adanya fungsi biologis CD40 pada

berbagai tipe sel lainnya seperti: monosit/makrofag, sel dendritik, *hematopoietic progenitors*, sel epitel, sel endotelium, fibroblas, sel T, basofil dan keratinosit, yang secara singkat dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 1
Struktur Protein CD40 (A) dan *Cystein Module* Pada Domain Ekstraseluler (B)
Sumber: (Van Kooten C and Jacques B, 1996)



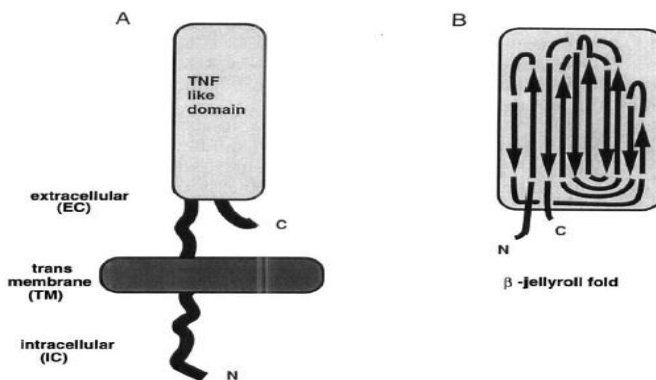
Gambar 2
Ekspresi CD40 Pada Permukaan Sel
Sumber: (Van Kooten C and Jacques B, 1996)

Ligan dari CD40 yakni CD40L (*CD154*) merupakan bagian dari *Tumor Necrosis Factor* (TNF). *CD154* merupakan suatu protein transmembran tipe II berupa suatu polipeptida yang terdiri atas 261

asam amino dengan berat molekul 32-33kD. Protein ini terdiri dari domain ekstraseluler (215 AA), domain transmembran (24 AA) dan domain intraseluler (22 AA). Struktur protein

CD154 dapat dilihat pada Gambar 3. CD154 secara umum terekspresi pada permukaan sel T CD4⁺ yang teraktivasi. Interaksi CD40 dengan CD154 dapat terlihat pada berbagai sel dengan aktivitas yang bervariasi, namun secara umum interaksinya terjadi antara sel T dan sel B

untuk regulasi imun tubuh. Oleh karena itu, penelitian lebih lanjut masih terus dikembangkan untuk mendeskripsikan lebih jelas mengenai fungsi biologis CD40-CD154, efek klinik dan implikasinya terhadap terapeutik (Karimi, *et al.*, 2012).



Gambar 3
Struktur Protein CD40L (CD154) (A) dan β -Jellyroll Fold (B)
Sumber: (Van Kooten C and Jacques B, 1996)

Interaksi CD40-CD40L (CD154)

Interaksi CD40-CD154 dapat meregulasi respon imun selular dan humoral seperti aktivasi sel dendritik yang dimediasi oleh sel T, pematangan sel T, proliferasi sel B, pembentukan imunoglobulin, “*isotype switching*”, dan pembentukan pusat germinal (Karimi, *et al.*, 2012). CD40 memiliki peran sentral dalam regulasi respon imun dan patogenesis berbagai penyakit autoimun. Secara umum, mekanisme peran CD40 dan interaksinya dengan CD154 dalam terjadinya penyakit autoimun dapat dilihat pada gambar 4. Gambar tersebut menunjukkan bahwa sinyal CD40 dapat berkontribusi dalam terjadinya penyakit autoimun dengan beberapa cara:

1. Pada organ Timus, sinyal CD40 dapat menseleksi fungsi sel T. Sinyal CD40 yang terekspresi pada permukaan *medullary thymic epithelial cells* (mTECs) dapat memediasi

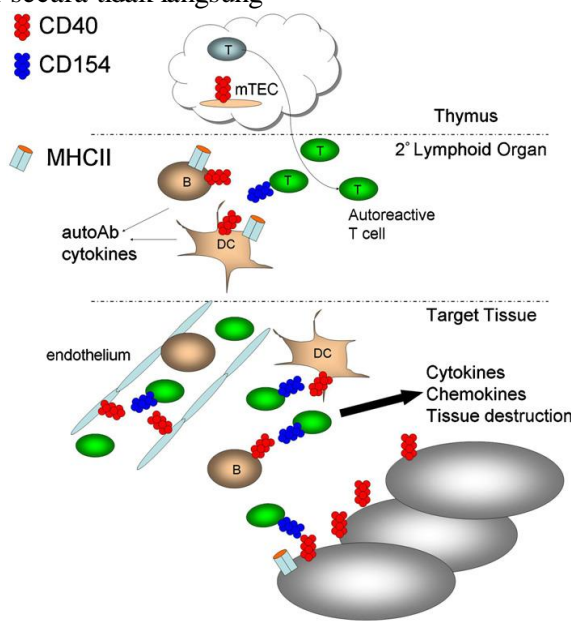
pembentukan sel T yang autoreaktif dari sel T naif.

2. Pada organ limfoid sekunder, sinyal CD40 pada permukaan sel B dapat berikatan dengan CD154 pada permukaan sel T yang autoreaktif melalui MHC kelas II sehingga dapat membentuk autoantibodi. Hal ini dapat menginisiasi penyakit autoimun. Selain itu, sinyal CD40 juga terekspresi pada permukaan *Antigen Presenting Cell* (APC)/ sel dendritik yang jika berinteraksi dengan CD154 pada permukaan sel T yang autoreaktif, maka dapat menghasilkan berbagai sitokin yang proinflamasi seperti interleukin 6 (IL-6)
3. Pada organ target, sinyal CD40 pada permukaan sel B, sel dendritik, sel endotelium dan sel epitel dapat berinteraksi dengan sel T yang autoreaktif sehingga dihasilkan berbagai sitokin dan kemokin yang berkontribusi untuk destruksi jaringan

dan influk sel yang menyebabkan inflamasi.

Akibatnya, CD40 merupakan kandidat reseptor untuk berbagai proses imun dalam hal aktivasi sel B dan sel T yang berperan terhadap patogenesis penyakit autoimun. Mekanisme transduksi sinyal dari interaksi CD40-CD154 menyebabkan perubahan reseptor CD40 menjadi *cholesterol-rich membrane microdomain* dan berikatan dengan *TNFR Associated Factors* (TRAFs) pada bagian sitoplasmik. CD40 dapat secara langsung berikatan dengan TRAF2, TRAF3, TRAF5, TRAF6 dan secara tidak langsung

dengan TRAF1. Interaksi ini dapat menyebabkan aktivasi *Mitogen and Stress-Activated Protein Kinase* (MAPK/ SAPK), faktor transkripsi, sekresi sitokin, proliferasi dan diferensiasi sel B menjadi sel plasma yang mensekresikan imunoglobulin (Ig). Molekul TRAF bersifat spesifik terhadap fungsi CD40. Misalnya, TRAF6 pada sel B dibutuhkan untuk aktivasi JNK dan produksi IL-6. Selain itu TRAF2 dibutuhkan untuk aktivasi NF- κ B dan TRAF3 berperan sebagai regulator negatif pada signal CD40.



Gambar 4

Interaksi CD40-CD154 dan Kontribusinya Terhadap Penyakit Autoimun Sumber: (Peters, *et al.*, 2009)

Polimorfisme Gen CD40 dan CD40L (CD154)

Ekspresi CD40 telah diketahui terdapat pada sel folikular tiroid dan fibroblas tiroid dari penderita GD yang berperan dalam peningkatan ekspresi sel tiroid. Berdasarkan suatu penelitian meta-analisis menunjukkan bahwa adanya suatu hubungan antara GD dengan polimorfisme

gen CD40, terutama di Asia (Ming Li, *et al.*, 2012). Berbeda dengan CD40, ekspresi CD154 yang abnormal dapat menyebabkan terjadinya imunodefisiensi dan peningkatan resiko terhadap berbagai penyakit autoimun, namun perannya terhadap reaksi autoimun belum dipelajari lebih lanjut (Houston, *et al.*, 2004) dan (Tomer, *et al.*, 2003). Mutasi CD154

diketahui dapat menyebabkan *X-linked immunodeficiency* yang ditandai dengan peningkatan Immunoglobulin M dan sering dikenal dengan istilah sindrom IgM. Beberapa penelitian mendeteksi adanya SNP pada gen CD154 dan peranannya terhadap patogenesis beberapa penyakit autoimun seperti *Rheumatoid Arthritis* (RA), *Kawasaki Disease*, dan *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE), namun peranannya terhadap patogenesis GD yang ditandai dengan peningkatan ekspresi sel folikular tiroid belum diketahui (Bermúdez, *et al.*, 2012), (Chadha, *et al.*, 2005) dan (Onouchi, *et al.*, 2004).

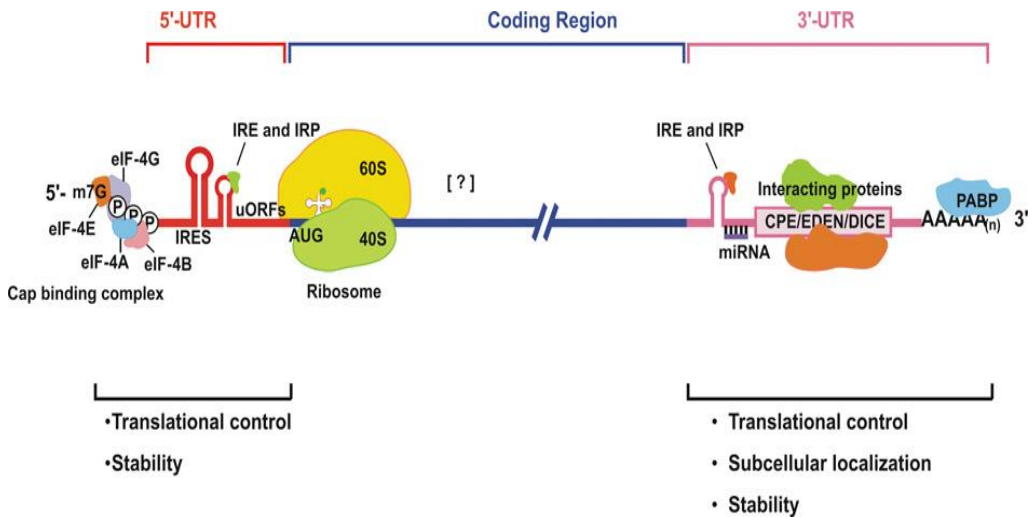
Berdasarkan data dari *National Center for Biotechnology Information* (NCBI), diketahui bahwa gen CD40 pada manusia berada pada kromosom 20q11.2-q13.2 (NG_007279) dengan panjang gen 11.479 bp, yang terdiri atas 9 ekson dan 8 intron dan gen CD154 terletak pada kromosom Xq26 (NG_007280) dengan panjang gen 12214 bp, yang terdiri atas 5 ekson (NCBI). Salah satu metode yang dapat digunakan untuk mengidentifikasi kerentanan suatu lokus dari suatu gen yang memicu terjadinya GD adalah dengan mendeteksi ada atau tidaknya *Single Nucleotide Polymorphism* (SNP) pada gen tersebut.¹³ Polimorfisme ditandai dengan adanya variasi alel pada genom manusia dengan probabilitas lebih dari 1% dalam populasi (Hamajima, *et al.*, 2000). Beberapa penelitian sebelumnya membuktikan bahwa alel C gen CD40 lebih berkaitan dengan GD daripada Tiroiditis Hashimoto (Huber, *et al.*, 2012).

Penelitian lainnya tentang polimorfisme gen CD40 juga telah dilakukan, diantaranya: Tomer *et al* tahun 2002 menunjukkan bahwa SNP CD40-1 pada ras Kaukasia, memiliki hubungan yang kuat terhadap GD terutama pada penderita yang memiliki ikatan keluarga. Begitu juga penelitian yang dilakukan oleh

Tae Yong Kim *et al* tahun 2003, menunjukkan SNP gen CD40 pada bagian *5-Untranslated Region* (5'UTR) berasosiasi dengan GD di Korea. Terjadinya SNP CD40 pada 5'UTR dapat meningkatkan proses translasi sehingga dibentuk berbagai sitokin proinflamasi dan menyebabkan peningkatan ekspresi dari protein CD40. Kemudian dilanjutkan oleh Jeng-Yueh Hsiao *et al* tahun 2008 melaporkan bahwa SNP pada gen CD40 meningkatkan patogenesis imunogenik pada penderita GD di Cina, terutama pada penderita berumur di atas 40 tahun.

Struktur 5'UTR sangat penting dalam proses inisiasi translasi. Hal ini disebabkan karena pada bagian ini terdapat struktur sekunder (*5'cap*), *eukaryotic initiation factor* (eIF), *Open Reading Frames* (ORFs), *up-streams* AUGs (uAUGs), dan *Internal Ribosome Entry Sites* (IRESs). Adanya polimorfisme gen pada bagian ini dapat menyebabkan gangguan pada proses translasi. Akibatnya, protein yang dihasilkan dapat meningkat atau menurun kuantitasnya. Untuk lebih jelasnya, struktur daerah 5'UTR dapat dilihat pada gambar 5.

Peranan CD154 dalam penyakit autoimun belum diidentifikasi lebih luas, jika dibandingkan dengan CD40. Hal ini diakibatkan karena gen tersebut berada pada kromosom X. Adanya perbedaan prevalensi jumlah penderita yang lebih tinggi pada perempuan daripada laki-laki dalam penyakit autoimun, dapat menjadikan CD154 sebagai gen pada kromosom X yang sangat berperan terhadap etiologi penyakit tersebut, salah satunya GD (Bermúdez, *et al.*, 2012). Oleh karena itu, adanya polimorfisme pada bagian tersebut, dapat dijadikan sebagai metode yang baik untuk menjelaskan kerentanan suatu penyakit berdasarkan perbedaan jenis kelamin.



Gambar 5
 Struktur 5'UTR dari Suatu mRNA Sel Eukariotik
 Sumber: (Chatterjee S, 2009)

Pengaruh Polimorfisme Gen CD40 Pada Sel Folikular Tiroid

Efek terjadinya polimorfisme gen CD40 pada sel folikular tiroid dapat diketahui pada penderita GD yang ditandai dengan hipertiroidisme akibat meningkatnya ekspresi sel folikular tiroid oleh adanya autoantibodi yang spesifik terhadap tiroid dan berikatan dengan *Thyroid Stimulating Hormone Receptor* (TSHR) pada permukaan sel folikular tiroid, sehingga terjadi peningkatan hormon tiroid berupa Triiodotironin (T3) dan L-tiroksin (T4). Diketahui bahwa polimorfisme gen CD40 pada posisi 5'UTR dapat meningkatkan proses translasi sehingga menyebabkan peningkatan ekspresi dari protein CD40. Interaksi CD40 dengan CD154 pada sel tiroid dapat menghasilkan antibodi yang spesifik terhadap tiroid dan berbagai sitokin proinflamasi seperti IL-6.

Pada penderita GD, terjadinya infiltrasi sel tirosit oleh iodine atau infeksi virus menyebabkan terjadinya inflamasi dan menstimulasi aktifnya CD40 pada permukaan sel folikular tiroid yang

mensekresikan sitokin yang dapat mengaktivasi sel T dan sel B. Interaksi CD40 dengan CD154 menghasilkan sitokin yang proinflamasi dan terjadinya peningkatan respon yang spesifik terhadap sel B sehingga menghasilkan antibodi spesifik terhadap tiroid. Adanya pengaruh genetik dapat mempengaruhi reaksi autoimun yang dihasilkan dan berperan dalam etiologi GD.

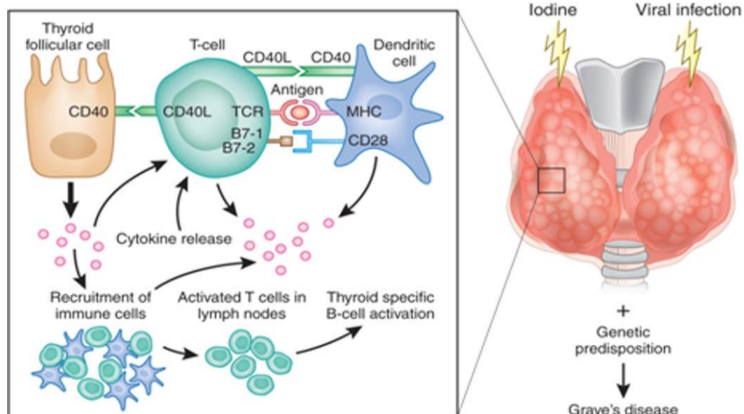
Peningkatan ekspresi CD40 pada sel folikular tirosit dapat meningkatkan reaksi autoimun. Hal ini dapat terjadi melalui 2 mekanisme (Jacobson, *et al.*, 2007):

1. Mekanisme Ekstrinsik

Apabila sel tirosit terinfeksi, maka tirosit dapat berperan sebagai APC yang mempresentasikan *self-peptide* ke sel T melalui MHC kelas II. Ketika reseptor sel T mengenali peptida yang dipresentasikan, molekul CD40 yang terdapat pada permukaan tirosit mengeluarkan sinyal kostimulatori yang dibutuhkan untuk aktivasi sel T melalui interaksi dengan CD40L (CD154). Oleh karena itu, meningkatkan ekspresi protein CD40 pada

sel folikular tiroid akibat polimorfisme alel C pada 5'UTR dapat meningkatkan aktivasi sel T. Secara lebih jelas,

mekanisme ini dapat dilihat pada gambar 7.

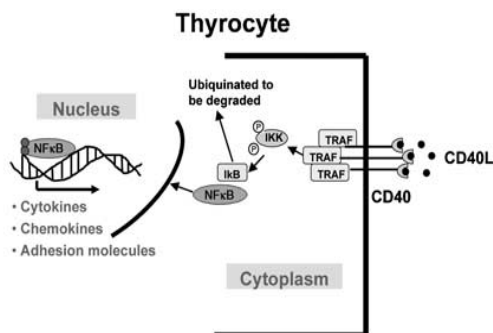


Gambar 6
Peranan CD40 Dalam Patogenesis GD
Sumber: (Huber, *et al.* 2012)

2. Mekanisme Intrinsik

Interaksi CD40 dengan CD154 dapat mengaktifkan jalur sinyal CD40 di dalam sel tirosit yang dapat mempengaruhi fisiologi, mengawali terjadinya inflamasi dan reaksi autoimun. Peningkatan ekspresi CD40 pada permukaan tirosit akibat polimorfisme alel C menyebabkan semakin banyaknya ikatan yang terjadi dengan CD40L. Pada saat satu kali teraktivasi oleh CD154, reseptor CD40 yang bersifat “multimerize” akan mengikat TNF-receptor associated factors (TRAFs) pada domain sitoplasmik. TRAFs akan mengikat dan mengaktifkan beberapa kinase seperti *Inhibitor of κ -B (I κ B) Kinase (IKK)* yang mengawali aktivasi jalur *Nuclear Factor Kappa B (NF κ B)*. NF κ B dapat berperan sebagai faktor transkripsi dari beberapa gen yang membentuk sitokin, kemokin dan molekul adhesi, yang dapat menyebabkan inflamasi pada sel tiroid. Selain itu, aktivasi jalur CD40 juga menunjukkan aktivitas jalur anti apoptosis pada beberapa tipe sel yang bukan limfosit. Oleh karena itu, peningkatan ekspresi

CD40 pada sel tirosit mungkin berperan sebagai jalur anti apoptosis sehingga menyebabkan respon autoimun pada sel tiroid yang mempengaruhi etiologi dari GD. Mekanisme intrinsik yang menggambarkan ekspresi CD40 pada permukaan sel tiroid hingga meningkatkan reaksi autoimun, dapat dilihat pada gambar 8.



Gambar 8
Mekanisme Intrinsik: Ekspresi CD40 Pada Peningkatan Ekspresi Sel Tirosit
Sumber: (Jacobson, *et al.*, 2007)

Kesimpulan

Gen CD40 merupakan salah satu kandidat gen yang berperan dalam regulasi imun tubuh. Adanya polimorfisme gen CD40 dapat meningkatkan jumlah protein CD40. Peningkatan ekspresi CD40 pada permukaan sel B di sel tirosit dapat meningkatkan interaksinya dengan CD40L (CD154) pada sel T yang teraktivasi. Akibatnya, terjadi peningkatan produksi sitokin dan antibodi spesifik tiroid yang menyebabkan peningkatan ekspresi sel tiroid dan mempengaruhi etiologi GD.

Daftar Pustaka

- Abbas, Abul K, Andrew H. Lichtman, S. P. (2010). *Cellular and Molecular Immunology* (6th ed.). China: Saunders-Elsevier Inc.
- Anna L. Peters, Laura L. Stunz, and G. A. B. (2009). CD40 and Autoimmunity: The Dark Side of a Great Activator. *Seminars in Immunology*, 21(5), 293–300. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2009.05.012>
- Chatterjee S, P. J. (2009). Role of 5'- and 3'-Untranslated Regions of mRNAs in Human Diseases. *Biol. Cell*, 101(5), 251–262. <https://doi.org/10.1042/BC20080104>.
- Galofr, J. C., & e, Leonidas H. Duntas, L. D. Premawardhana, and T. F. D. (2012). Advances in Graves' Disease. *Journal of Thyroid Research*, 2012, 2. <https://doi.org/10.1155/2010/809231>
- García-Bermúdez, M., González-Juanatey, C., López-Mejías, R., Teruel, M., Corrales, A., Miranda-Fillooy, J. A., González-Gay, M. A. (2012). Study of Association of CD40-CD154 Gene Polymorphisms with Disease Susceptibility and Cardiovascular Risk in Spanish Rheumatoid Arthritis Patients. *PLOS ONE*, 7(11), e49214.
- Hamajima N, Saito T, Matsuo K, Kozaki K, Takahashi T, T. K. (2000). Polymerase Chain Reaction with Confronting Two-Pair Primers for Polymorphism Genotip. *Jpn J Cancer Res.*, 91(9), 865–868. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2000.tb01026.x>
- Houston, F. A., Wilson, V., Jennings, C. E., Owen, C. J., Donaldson, P., Perros, P., & and Simon H.S. Pearce. (2004). Role of the CD40 Locus in Graves' Disease. *Thyroid*, 14(7), 506–509. <https://doi.org/10.1089/1050725041517039>
- Huber AK, Finkelman FD, Li CW, Concepcion E, Smith E, Jacobson E, Latif R, Keddache M, Zhang W, T. Y. (2012). Genetically-Driven Target Tissue Over-Expression of CD40: A Novel Mechanism in Autoimmune Disease. *J Immunol*, 186(6), 3043–3053.
- Jacobson EM, Huber AK, Akeno N, Sivak M, Li CW, Concepcion E, Ho K, T. Y. (2007). A CD40 Kozak Sequence Polymorphism and Susceptibility to Antibody-Mediated Autoimmune Condition: The Role of CD40 Tissue-Specific Expression. *Genes and Immunity*, 8(3), 205–214. <https://doi.org/10.1038/sj.gene.6364375>
- Junichi Tani and Yuji Hiromatsu. (2013).

- Genetic Susceptibility to Graves' Ophthalmopathy. <https://doi.org/10.5772/53441>
- Kumar Ashok, S. S. dan S. B. (2010). *Common Medical Disorders In Obstetrics*. India: Jaypee-Brothers Medical Publisher.
- Kurylowicz A, Kula D, Ploski R, Skorka A, Jurecka-Lubieniecka B, Zebracka J, Steinhof-Radwanska K, Hasse-Lazar K, Hiromatsu Y, Jarzab B, B. T. (2005). Association of CD40 gene polymorphism (C-1T) with susceptibility and phenotype of Graves' disease. *Thyroid*, 15(10), 1119–1124. <https://doi.org/10.1089/thy.2005.15.1119>
- Ming Li, Haiming Sun, Shoujun Liu, Jun Yu, Qiang Li, Peng Liu, Hongmei Shen, D. S. (2012). CD40 C/T-1 polymorphism plays different roles in Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis: a meta-analysis. *Endocrine Journal*, 59(12), 1041–1050. <https://doi.org/https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ12-0126>
- Mohammad Hossein Karimi, and A. A. P. (2012). CD40 and Tolerance Induction. *IRANIAN JOURNAL OF ALLERGY, ASTHMA AND IMMUNOLOGY*, 11(1), 1–13.
- Myśliwiec J, Waligórski D, Nikolajuk A, G. M. (2007). Soluble CD40 and its ligand CD154 in patients with Graves' ophthalmopathy during combined therapy with corticosteroids and teloradiotherapy. *Advance in Medical Science*, 52, 104–108.
- NCBI. Homo sapiens CD40 ligand (CD40LG), RefSeqGene (LRG_141) on chromosome X. Retrieved February 1, 2015, from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/NG_007280.1?from=5001&to=17214&report=genbank
- NCBI. Homo sapiens CD40 molecule, TNF receptor superfamily member 5 (CD40). Retrieved December 13, 2014, from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/163965404?report=fasta&from=5001&to=16479>
- Sapna Chadha, Katie Miller, Lisa Farwell, Liz B Lightstone, Mark J Daly, J. D. R. & T. J. V. (2005). Haplotype Structure of TNFRSF5-TNFSF5 (CD40–CD40L) and Association Analysis in Systemic Lupus Erythematosus. *European Journal of Human Genetics*, 13, 669–676.
- Tomer, Y., Concepcion, E., & and David A. Greenberg. (2002). A C/T Single-Nucleotide Polymorphism in the Region of the CD40 Gene is Associated with Graves' Disease. *Thyroid*, 12 (12).
- Tomer Y, D. T. (2003). Searching for the Autoimmune Thyroid Disease Susceptibility Genes: From Gene Mapping to Gene Function. *Endocrine Reviews*, 24(5), 694–717. <https://doi.org/10.1210/er.2002-0030>
- Van Kooten C, B. J. (1996). CD40-CD40 ligand: a multifunctional receptor-ligand pair. *Advance in Immunology*, 61, 1–77.
- Van Kooten C, B. J. (2000). CD40-CD40

Ligand. *Journal of Leukocyte Biology.*, 67.

Yoshihiro Onouchi, Sakura Onoue, Mayumi Tamari, Keiko Wakui, Yoshimitsu Fukushima, Mayumi Yashiro, Yoshikazu Nakamura, Hiroshi Yanagawa, Fumio Kishi, Kazunobu Ouchi, Masaru Terai, Kunihiko Hamamoto, Fumiyo Kudo, Hiroyuki Aotsuka, Yoshitake Sato, Akiyoshi, Y. N. & A. H. (2004). CD40 Ligand Gene and Kawasaki Disease. *European Journal of Human Genetics*, 12, 1062–1068.