Уушгины өмөнгийн эдэд CTLA-4 уургийн илрэлийг судалсан дүн

Ю.Чинбат[1,2], Н.Өлзий-Орших[3], Л.Сундуй-Янжмаа[4], Ч.Энхтуул[4], Д.Нямаа[4], Д.Уранчимэг[5], Р.Оргилмаа[4]

[1]АШУҮИС, АУС, Мэс заслын тэнхим
[2]УНТЭ, Ерөнхий мэс заслын тасаг
[3]УНТЭ, ЭЭСНЛ
[4]АШУҮИС, СС, НХСТ
[5]АШУҮИС, БАС, Анатомийн тэнхим
Цахим шуудан: chinbatyunden@gmail.com, Утас: 88080636

Түлхүүр үг:
CD152
Иммуногистохими
Поликлонт эсрэг бие

Товч утга:
Үндэслэл: Уушгины өмөнтэй үйлчлүүлэгчдийн эмчилгээнд дархлалын эмчилгээ нь үр дүнтэй байна. Дархлал эмчилгээ хийхийн тулд тухайн уургыг өмөнгийн эдэд тодорхойлох хэрэгтэй. Манай улсад уушгины өмөнгийн эдэд CTLA-4 уургын нийлэгжлийг судалсан судалгаа одоогоор байхгүй байгаа нь судалгааны ажлын үндэслэл боллоо. **Зорилго:** Уушгины өмөнгийн эдэд CTLA-4 уургийн илрэлийг судлах, эмнэлзүйн зарим үзүүлэлттэй харьцуулах. **Арга, аргачлал:** УНТЭ-ийн мэс заслын тасаг болон эмнэлзүйн эмгэг судлалын нэгдсэн лабораторийг түшиглэн уушгины өмөн оношлогдсон 30 үйлчлүүлэгчийн хагалгааны болон биопсийн эдийн блокоос эдийн микроаррай бэлтгэн CTLA-4 уургийг иммуногистохимийн аргаар илрүүлэн шинжиллээ. **Үр дүн:** Иммуногистохимийн шинжилгээгээр CTLA-4 уургийн нийлэгжил нийт тохиолдлын 26 тохиолдолд эерэг илэрсэн бөгөөд CTLA-4 дундаж оноо 7.3, дундажаас дээш буюу өндөр идэвхжилтэй тохиолдол 10-т нь тодорхойлогдлоо. CTLA-4 уургийн өндөр идэвхжил ~~илрэл~~ 63-аас дээш настай хүмүүсийн 35%-д, тамхи татдаг үйлчлүүлэгчдийн 30.7%, өмөнгийн I, II шатанд байгаа үйлчлүүлэгчийн 35.2%, III-IV үе шатандаа эмчлүүлж байгаа үйлчлүүлэгчдийн 30.7%-д тус тус илэрчээ. Бүлэг хооронд статистик ялгаа ажиглагдсангүй. **Дүгнэлт:** Бидний судалгаагаар уушгины өмөнгийн эдэд CTLA-4 уургийн илрэл 86.6%-д эерэг тодорхойлогдсон нь CTLA-4 уургын дарангуйлагч эмийн бэлдмэлийг хэрэглэх шаардлагатай байж болох юм.

Үндэслэл: Уушгины өмөнгийн тархалт өндөр бөгөөд Sung H (2021) нарын судалгаагаар 2.206.771 шинэ тохиолдол, нас баралт 1.796.144 бүртгэгдсэн байна. [1] Bray F нарын (2018) судалгаагаар шинэ тохиолдол болон нас баралтын тоо эрэгтэй хүмүүст их байсан бол Sung H (2021) судалгаагаар эмэгтэй хүмүүст хөхний хавдрын дараа 2-р байранд эрэмбэлэгдэжээ.[1,2]
Монгол улсад 2021 онд хорт хавдрын 5981 шинэ тохиолдол бүртгэгдсэнээс 517 нь уушгины хорт хавдар буюу 10 000 хүн амд 1.4 тохиолдол бүртгэгджээ. Ингэснээр уушгины хорт хавдар манай улсад зонхилон тохиолдох хорт хавдрын 3 дугаар байранд эрэмбэлэгдэж байна.[3]

Сүүлийн 10 жилийн хугацаанд хорт хавдрын биологийн талаар молекулын түвшинд илүү их судлагдах болсноор уушгины өмөнгийн эмчилгээнд дэвшил гарч үр дүнтэй эмчилгээний дүнд амьдрах хугацаа уртсаж байна.[4] Хорт хавдрын ургалт, тархалт нь дан ганц хорт хавдрын эсээс шалтгаалахгүй бөгөөд дархлаа тогтолцоо чухал үүрэгтэй. Дархлаа тогтолцоонд танигдахгүй байх нь хавдрын хөгжилд чухал нөлөөтэй.[5] Дархлаа хяналтын цэгийг нээсний үндсэн дээр тэдгээрийн ингибиторууд болох дархлаа зохицуулагч агентүүдийг нээсэн нь уушгины өмөнгийн эмчилгээнд эрс хувьсгал авчирсаныг судлаачид онцолжээ.[6] Хавдрын эс дархлааны эсүүдэд танигдахгүй байхад нөлөөлдөг хэд хэдэн дархлаа хяналтын цэгийг нээснээс хамгийн их судлагдаж байгаа нь CTLA-4 болон PD1/PDL1 юм. CTLA-4 нь идэвжсэн Т эсийн гадаргуу дээр нийлэгждэг уураг бөгөөд хавдрын эс болон антиген илрүүлэх эсийн CD80/86-тай холбогдсоноор хавдрын үед дархлааг дарангуйлдаг байна.[7-9]

PD1/PDL1 болон CTLA-4-ийн ингибитор эмүүдийг хавдрын эмчилгээнд хэрэглэсэн эмнэлзүйн туршилт судалгаа хийгдсээр байгаа бөгөөд уг эмүүдийн дангаар болон хавсарсан эмчилгээг FDA уушгины өмөнгийн эмчилгээнд батлаж байна. Kanda S (2016), Motzer RJ (2018) нарын CTLA-4-ийн ингибитор ипилимумаб эмийг эмчилгээнд ашигласан судалгаануудад дархлаа эмчилгээ нь химийн эмчилгээнээс илүү үр дүнтэй байсан ба ниволумабтай хавсарсан эмчилгээний удаан хугацаанд үйлчлэх нөлөөг Hellmann MD (2019) нар 2 жилийн турш судлахад ЖБУӨ-тэй үйлчлүүлэгчдийн амьдрах хугацаа уртсаж, шинээр эмийн гаж нөлөө илрээгүй ажээ.[10-12]

Б.Цэнд-Аюуш нарын 2021 онд хийсэн судалгаагаар уушгины жижиг бус эст өмөнгийн эдэд илэрч буй Т лимфоцитийн PD-1 уургийн илрэл 73.3%, PD-L1 уургийн илрэл 80% үр дүн үзүүлсэн тул гистологи хэвшинж, хавдрын зэргээс үл хамааран манай улсад дархлаа эмчилгээг нэвтрүүлэх боломжтой гэж үзсэн байна.[13]

Уушгины өмөн оношлогдож буй эдэд CTLA-4 уургийн нийлэгжлийг судлах нь тухайн уургийн ингибитор эм болох дархлаа эмчилгээг нутагшуулах үндэс болох юм. CTLA-4 уургийн илрэлийг судалсан судалгаа одоогоор манай улсад байхгүй байгаа нь судалгаа хийх үндэслэл боллоо.

Зорилго: Уушгины өмөнгийн эдэд CTLA-4 уургийн илрэлийг судлах, эмнэлзүйн зарим үзүүлэлттэй харьцуулах.

Арга, аргачлал: УНТЭ-ийн мэс заслын тасаг, эмнэлзүйн эмгэг судлалын нэгдсэн лабораторийг түшиглэн судалгааг хийж гүйцэтгэлээ. Судалгааг 2017 оны 11 сараас 2021 оны 12 сарын хооронд мэс засалд орсон уушгины өмөнтэй нийт 30 үйлчлүүлэгчийн хагалгааны материал болон эмнэлзүйн түүхийг хамруулан Аналитик судалгааны агшингийн загвараар хийж гүйцэтгэсэн. Уушгины өмөнгийн үе шатыг тооцохдоо TNM ангиллын 8 дахь хувилбарыг ашиглав.[14]

АШУҮИС–ийн судалгааны ёс зүйн хяналтын хорооны 2022.06.10 оны 2022/3-06 шийдвэрийн дагуу судалгаагаа эхлүүлэх ёс зүйн зөвшөөрөл авсан.

Иммуногистохимийн шинжилгээ: Шаардлага хангасан эдийг формалинд бэхжүүлж, лааны тосон цутгамаг бэлтгэн, 3 мм эдийн микроаррай бэлтгэсэн. Бэлтгэсэн эдийн микроэррейг CTLA-4 (CD279, Bio-Rad Tech LLC, France) эсрэгбиеийг ашиглан үйлдвэрлэгчээс зааварласан аргачлалын дагуу будаж, үр дүнг үнэлсэн. Бичил бэлдмэлийг гэрлийн микроскопоор харж үнэлэхдээ хавдрын эдэд нэвчсэн эсэд CTLA-4 уургийн нийлэгжилтийг будагдсан эсийн тоогоор буюу <1% бол сөрөг, эерэг үнэлгээг ≥1%, ≥25%, ≥50% гэж ангилан, нийт 4 бүлэг болгосон. Будагдсан байдлаар мөн дараах 4 бүлэгт хуваасан: 1 (будагдаагүй), 2 (сул), 3 (дундаж), 4 (хүчтэй). Будагдсан эсийн тоо болон будагталтын эрчимийг хооронд нь үржүүлэн иммуногистохимийн оноог гаргасан ба дундажаас дээш бол уургийн нийлэгжилт их гэж үзсэн.

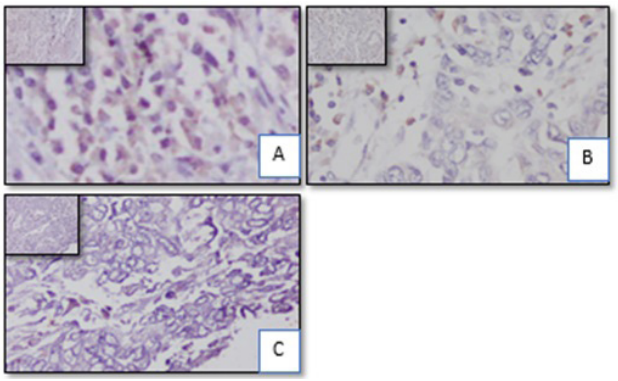
Статистик боловсруулалтыг R4.0 программ ашиглан хийлээ. Судалгааны явцад цуглуулсан мэдээллийн эзлэх хувь, арифметик дундаж, дунджийн стандарт хазайлт, хамгийн их, бага утгыг тооцож үр дүнг гаргасан. Дундажуудын ялгаатай байдлыг ANOWA тестээр бодсон ба $p<0.05$ үед статистик ач холбогдолтой гэж үзлээ.

Үр дүн: Бидний судалгаанд хамрагдсан 30 үйлчлүүлэгчийн дундаж нас 63±9.2, үүнээс эрэгтэй 27 (90%), эмэгтэй 3 (10%) байв. Уушгины жижиг бус эст өмөнг гистологийн дэд хэвшинжээр ангилбал 18 (60%) нь хавтгай эст өмөн, 9 (30%) нь булчирхайлаг эст өмөн, 2(10%) нь жижиг эст хавдар байв. TNM үе шатаар ангилахад I шатанд 10 (33.3%), II шатанд 7 (23.4%), III шатанд 10 (33.3%), IV шатанд 3 (10%) оношлогдов. Нийт үйлчлүүлэгчийн 26(86.6%) нь тамхи татдаг өгүүлэмжтэй байсан ба 11(36.6%) нь алсын эрхтэнд үсэрхийлэлтэй байсан байна. (Хүснэгт 1)

Хүснэгт 1. Уушгины эмгэгтэй үйлчлүүлэгчийн хүн ам зүйн болон эмнэлзүйн үзүүлэлтүүд

Үзүүлэлт	N (%)
Хүйс	
Эрэгтэй	27 (90)
Эмэгтэй	3 (10)
Нас	
>63	17 (56.6)
<63	13 (43.4)
Тамхи	
Татдаггүй	26 (86.6)
Татдаг	4 (13.4)
Эмнэлзүйн үе шат	
I	10 (33.3)
II	7 (23.4)
III	10 (33.3)
IV	3 (10)
Гистологийн хэв шинж	
Хавтгай эст өмөн	18 (60)
Булчирхайлаг эст өмөн	9 (30)
ЖЭУХ	2 (10)

Иммуногистохимийн шинжилгээгээр CTLA-4 уургийн нийлэгжилт 30 тохиолдлоос 26 тохиолдолд эерэг гарсан ба CTLA-4 дундаж оноо 7.3 тодорхойлогдсон ба дундажаас дээш буюу өндөр идэвхжил нийт тохиолдлын 10 (33.3%)-т нь илэрсэн. (Зураг 1)



Зураг 1. CTLA-4 уургын илрэл.

(А) Хавдар орчмын дархлааны эсүүдийн цитоплазм ба мембран CTLA-4-т өндөр эерэг будагдсан байдал (өсгөлт х200). (Б) Хавдар орчмын дархлааны эсүүдийн цитоплазм ба мембран CTLA-4-т сул эерэг будагдсан байдал (өсгөлт х200) (В) Хавдрын эсүүд CTLA-4-т будагдаагүй байдал (өсгөлт х200).

CTLA-4 уургийн өндөр идэвхжил 63-аас дээш настай хүмүүсийн 35%-д нь илэрсэн бол 63-с доош настай хүмүүсийн 30.7% д нь илэрчээ. CTLA-4 уургийн өндөр идэвхжил тамхи татдаг үйлчлүүлэгчдийн 30.7%, тамхи татдаггүй үйлчлүүлэгчийн 50%-д тус тус илэрсэн. CTLA-4 уургийн өндөр идэвхжил эмнэлзүйн I-II үе шатанд байгаа үйлчлүүлэгчийн 35.2%, III-IV үе шатанд байгаа үйлчлүүлэгчийн 30.7% тус тус илэрчээ. CTLA-4 уургийн өндөр илрэл үсэрхийлэлтэй үйлчлүүлэгчийн 36.3%-д, үсэрхийлэлгүй үйлчлүүлэгчийн 31.5%-д тус тус илэрсэн. CTLA-4 уургийн өндөр илрэл эдийн зураглалын хэв шинжийн хувьд дараах байдлаар илэрсэн байна. Үүнд: хавтгай эст өмөн - 22.2%, булчирхайлаг эст өмөн - 50%, жижиг эст уушгины өмөн - 50%. Бүлгүүдийн хоорондын ялгаатай байдлыг тодруулж үзэхэд статистик ялгаа ажиглагдсангүй. (Хүснэгт 2)

Хүснэгт 2. CTLA-4 уургийн илрэл болон эмнэлзүйн үзүүлэлтийг харьцуулсан дүн

Үзүүлэлт	Тоо.хувь	CTLA-4 уургийн идэвхжил			Статистик	
Нийт	N=30	Сөрөг n=4	Эерэг n=26		F	P утга
			Бага (16)	Их (n-10)		
Хүйс						
Эрэгтэй	27 (90)	3 (75)	15 (93.75)	9(90)	0.628	0.542
Эмэгтэй	3 (10)	1 (25)	1 (6.25)	1(10)		
Нас						
>63	17 (56.6)	2 (50)	9 (56.25)	6(60)	0.245	0.784
<63	13 (43.4)	2 (50)	7 (43.75)	4(40)		
Тамхи						
Татдаг	26 (86.6)	3 (75)	15 (93.75)	8(80)	0.25	0.78
Татдаггүй	4 (13.4)	1 (25)	1 (6.25)	2(20)		
Эмнэлзүйн үе шат						
I-II	17 (56.7)	3 (75)	8 (50)	6(60)	0.165	0.848
III-IV	13 (43.3)	1 (25)	8 (50)	4(40)		
Үсэрхийлэл						
Байгаа	11 (36.6)	2 (50)	5 (31.25)	4(40)	0.43	0.655
Байхгүй	19 (63.4)	2 (50)	11 (68.75)	6(60)		
Гистологийн хэв шинж						
Хавтгай эст өмөн	18 (60)	3 (75)	11 (68.75)	4(40)	0.744	0.485
Булчирхайлаг эст өмөн	10 (30)	1 (25)	4 (25)	5(50)		
ЖЭУХ	2 (10)		1 (6.25)	1(10)		

Хэлцэмж: Уушгины өмөнгийн шалтгаанаар нас баралт өндөр байгаа тул үйлчлүүлэгчид илрэх хүндрэлийн үр дагаврыг урьдчилан таамаглах, эмнэлзүйн шийдвэр гаргахад туслахад хавдрын оношлогооны ач холбогдол бүхий биомаркеруудыг тодорхойлох зайлшгүй шаардлагатай байна[1,15]. Бид уушгины өмөнтэй 30 үйлчлүүлэгчийн уушгины хавдрын эдэд CTLA-4 уургийн нийлэгжлийг тодорхойлоход 26 (83.3%)-д нь эерэг гарлаа. Энэхүү дүн бусад судлаач нарын судалгааны дүнтэй ойролцоо байлаа. Тухайлбал Paulsen E. (2017) нарын том эст уушгины өмөнтэй 536 үйлчлүүлэгчдэд CTLA-4 уургийн нийлэгжлийг илрүүлсэн судалгаанд хавтгай эст өмөнгийн үед 47%-д, булчирхайлаг эст өмөнгийн үед 37%д нь тус тус өндөр илэрсэн байна.[15] Бидний судалгаанд хавтгай эст өмөнгийн үед 22.2%-д, булчирхайлаг эст өмөнгийн үед 50%д нь тус тус өндөр илэрсэн.

Salvi S. (2012) нарын судалгаанд CTLA-4 уургийн нийлэгжил 50.6%-д нь илэрсэн ба CTLA-4 уураг эерэг гарсан бүлэг сөрөг гарсан бүлгээс амьдрах боломж илүү байх хандлагатай гарсан байна. (5 жилийн амьдрах боломж 64.8vs 45.9%; p=0.079).[16]

О.Рэгзэдмаа (2019) нар жижиг эст уушгины өмөн бүхий 38 хятад үйлчлүүлэгч нарт CTLA-4 уургийн нийлэгжлийг судалсан судалгаанд 89.5%-д нь CTLA-4 уураг илэрсэн бол бидний судалгаанд 100% илэрсэн. Энэхүү ялгаатай байдал нь манай судалгааны тохиолдлын тоо багатай холбоотой гэж дүгнэж байна.

2023 оны 1 сарын 7-ны байдлаар уушгины өмөнгийн үед CTLA-4 тодорхойлох болон түүний ингибиторуудыг эмчилгээнд хэрэглэж буй 43 эмнэлзүйн туршилт судалгаа хийгдэж байна.[17]

Энэхүү судалгааны давуу тал нь уушгины өмөнгийн эдэд CTLA-4 уургын нийлэгжлийг анх удаа

тодорхойлсонд байгаа ба дутагдалтай тал нь 1-рт нэг эмнэлэгийн хүрээнд хийсэн. 2-т тохиолдлын тоо цөөн байгаад оршино.

Дүгнэлт: Бидний судалгаагаар уушгины өмөнгийн эдэд CTLA-4 уургийн илрэл 86.6%-д эерэг тодорхойлогдсон нь CTLA-4 уургын дарангуйлагч эмийн бэлдмэлийг хэрэглэх шаардлагатай байж болох юм.

Ном зүй:

1. *Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians. 2021;71(3):209-249.*
2. *Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians. 2018.*
3. *Karachaliou N, Pilotto S, Lazzari C, Bria E, de Marinis F, Rosell R. Cellular and molecular biology of small cell lung cancer: an overview. Translational lung cancer research. 2016;5(1):2.*
4. *Howlader N, Forjaz G, Mooradian MJ, et al. The effect of advances in lung-cancer treatment on population mortality. New England Journal of Medicine. 2020;383(7):640-649.*
5. *Gonzalez H, Hagerling C, Werb Z. Roles of the immune system in cancer: from tumor initiation to metastatic progression. Genes & development. 2018;32(19-20):1267-1284.*
6. *Mamdani H, Matosevic S, Khalid AB, Durm G, Jalal SI. Immunotherapy in Lung Cancer: Current Landscape and Future Directions. Frontiers in Immunology. 2022;13.*
7. *Murciano-Goroff YR, Warner AB, Wolchok JD. The future of cancer immunotherapy: microenvironment-targeting combinations. Cell research. 2020;30(6):507-519.*
8. *Dal Bello MG, Alama A, Coco S, Vanni I, Grossi F. Understanding the checkpoint blockade in lung cancer immunotherapy. Drug discovery today. 2017;22(8):1266-1273.*
9. *Chae YK, Arya A, Iams W, et al. Current landscape and future of dual anti-CTLA4 and PD-1/PD-L1 blockade immunotherapy in cancer; lessons learned from clinical trials with melanoma and non-small cell lung cancer (NSCLC). Journal for immunotherapy of cancer. 2018;6(1):1-27.*
10. *Kanda S, Goto K, Shiraishi H, et al. Safety and efficacy of nivolumab and standard chemotherapy drug combination in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a four arms phase Ib study. Annals of Oncology. 2016;27(12):2242-2250.*
11. *Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced non–small-cell lung cancer. New England Journal of Medicine. 2019;381(21):2020-2031.*
12. *Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. New England Journal of Medicine. 2018;378(14):1277-1290.*
13. *Б.Цэнд-Аюуш БА, Б,Нямжаргал, Б,Уранчимэг, Э.Баярмаа, Л.Саямаа Уушгины жижиг бус эст өмөнгийн эдэд PD-1/PD-L1 уургийн илрэлийг тодорхойлсон дүн. Эрүүл мэндийн шинжлэх ухаан 2021;17(62):177-179.*
14. *Rami-Porta R, Bolejack V, Giroux DJ, et al. The IASLC lung cancer staging project: the new database to inform the eighth edition of the TNM classification of lung cancer. Journal of Thoracic Oncology. 2014;9(11):1618-1624.*
15. *Paulsen E-E, Kilvaer TK, Rakaee M, et al. CTLA-4 expression in the non-small cell lung cancer patient tumor microenvironment: diverging prognostic impact in primary tumors and lymph node metastases. Cancer Immunology, Immunotherapy. 2017;66(11):1449-1461.*
16. *Salvi S, Fontana V, Boccardo S, et al. Evaluation of CTLA-4 expression and relevance as a novel prognostic factor in patients with non-small cell lung cancer. Cancer Immunology, Immunotherapy. 2012;61(9):1463-1472.*
17. *https://www.clinicaltrials.gov/.Accessed January 7,2023*

Prevalence of CTLA-4 in patients with lung cancer

Chinbat Yu[1,2], Ulzii-Orshih N[3], Sundui-Yanjmaa L [4], Enkhtuu Ch[2], Nyamaa D[4], Uranchimeg D[5], Orgilmaa R[4]

[1]Department of Surgery, School of Medicine, MNUMS
[2]Department of General surgery, First Central Hospital of Mongolia
[3]Laboratory of Clinical Pathology, First Central Hospital of Mongolia
[4]Department of Adult Nursing, School of Nursing, MNUMS
[5]Department of Anatomy, School of Bio-Medicine, MNUMS
E-mail: chinbatyunden@gmail.com, Tel: +976-88080636

Background: Immune-based therapies have shown promise in the treatment of patients with lung cancer. In order to perform immunotherapy, the protein should be identified in the cancer tissue. Currently, in our country, there is no research studies that have detected CTLA-4 proteins in lung cancer tissues.
Aim: to determine the expression of cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4) in patients with NSCLC and compare them with those patients' clinical characteristics.
Materials and Methods: Immunohistochemical analysis of CTLA-4 expression was performed in 30 samples from patients with NSCLC. CTLA-4 protein expression in cancer cells was divided into 4 groups according to the number of stained cells, <1%, ≥1%, ≥25%, and ≥50%, and the differences between the groups were analyzed using one-way ANOVA analysis.
Results: CTLA-4 positive expression was found in 26 out of 30 (83.3%) specimens and a CTLA-4 score of the tumor greater than 7.3 was observed in 10 of 30 patients, and these patients were considered to have high expression. CTLA-4 with high expression was found in specimens 35% in patients older than 63, 30.7% in smokers, 35.2% in patients with disease stage I-II, and 30.7% in patients with disease stage III-IV, respectively. The association study showed that CTLA-4 expression was not significantly associated with the clinical characteristics of the patients, such as gender, age, smoking status, clinical stages, and metastasis.
Conclusion: Cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4) protein expression was in non-small cell lung cancer and suggested that possible to introduce immunotherapy.

Keywords: CD152, Immunohistochemistry, Polyclonal antibody