

UNDERSTANDING STRUCTURE AND ROLE OF PD-1 RECEPTOR AND ITS LIGANDS IN CANCER IMMUNOTHERAPY

Tran Thi Thanh Huong*, Nguyen Thi Huong Ly, Tran Duc Hoang

TNU - University of Information and Communication Technology

ARTICLE INFO	ABSTRACT
<p>Received: 23/11/2020</p> <p>Revised: 05/3/2021</p> <p>Published: 15/3/2021</p>	<p>Cancer is one of the most serious health problems and is one of the leading diseases of death around the world. The goal of this paper is to find a new method to treat cancer, therefore we have approached the PD-1 receptor and its ligands (PD-L1 and PD-L2). Our immune system will have checkpoints to guarantee that no foreign objects are allowed to enter our body. However, by many different ways, the cancer cell can escape the body's immune system checkpoints to develop. One of the ways that cancer cells use to hide is by "fooling" the PD-1/PD-L checkpoint. Our research method is to synthesize some studies towards inhibition of the PD-1/PD-L axis, in which the previously inactivated T-lymphocytes are reactivated, resulting in increasing activities and rate of toxic T cells, helping to kill the tumor cells. This has opened up a promising new direction for clinicians in choosing new cancer treatments.</p>
<p>KEYWORDS</p> <p>Ligand</p> <p>Receptors</p> <p>Cancer</p> <p>Immunity</p> <p>Cell</p>	

TÌM HIỂU VỀ CẤU TRÚC VÀ VAI TRÒ CỦA THỤ THỂ PD-1 VÀ CÁC PHỐI TỬ CỦA NÓ TRONG LIỆU PHÁP MIỄN DỊCH CHỐNG UNG THƯ

Trần Thị Thanh Hương*, Nguyễn Thị Hương Ly, Trần Đức Hoàng

Trường Đại học Công nghệ Thông tin và Truyền thông – ĐH Thái Nguyên

THÔNG TIN BÀI BÁO	TÓM TẮT
<p>Ngày nhận bài: 23/11/2020</p> <p>Ngày hoàn thiện: 05/3/2021</p> <p>Ngày đăng: 15/3/2021</p>	<p>Ung thư là một trong những vấn đề sức khỏe nghiêm trọng và là một trong những bệnh chính dẫn đến tử vong trên thế giới. Mục tiêu của bài báo là tìm ra phương pháp mới để điều trị bệnh ung thư, vì vậy chúng tôi tiếp cận thụ thể PD-1 và các phối tử của nó (PD-L1 và PD-L2). Hệ thống miễn dịch của chúng ta sẽ có các trạm kiểm soát để đảm bảo rằng không có vật lạ nào được phép xâm nhập vào cơ thể. Tuy nhiên, bằng nhiều cách khác nhau, các tế bào ung thư đã trốn qua được trạm kiểm soát của hệ miễn dịch của cơ thể để phát triển. Một trong những cách mà tế bào ung thư lẩn trốn đó là “đánh lừa” trạm kiểm soát PD-1/PD-L. Phương pháp nghiên cứu của chúng tôi là tổng hợp một số nghiên cứu về hướng ức chế trực PD-1/PD-L, bằng cách này tế bào lympho T bị bất hoạt trước đó sẽ được tái hoạt hóa, kết quả làm tăng hoạt động cũng như tỷ lệ tế bào T độc, giúp tiêu diệt các tế bào khối u. Điều này đã mở ra một hướng đi mới đầy hứa hẹn cho các bác sỹ lâm sàng trong việc lựa chọn phương pháp điều trị ung thư mới.</p>
<p>TỪ KHÓA</p> <p>Phối tử</p> <p>Thụ thể</p> <p>Ung thư</p> <p>Miễn dịch</p> <p>Tế bào</p>	

* Corresponding author. Email: ttthuong@ictu.edu.vn

1. Mở đầu

Ung thư là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây nên bệnh tật và tử vong trên toàn thế giới. Sau nhiều thập kỷ nghiên cứu và phát triển chuyên sâu, tỷ lệ sống sót của bệnh nhân ung thư đã được cải thiện đáng kể. Hiện nay, liệu pháp miễn dịch ung thư đang là một trong những lĩnh vực hứa hẹn nhất trong nghiên cứu và điều trị ung thư.

PD-1 là một thành viên họ CD28 được biểu hiện trên các tế bào T, tế bào B và tế bào tủy đã được kích hoạt. Chức năng sinh học chủ yếu của thụ thể PD-1 là để duy trì dung nạp ngoại vi và kiểm soát hoạt động của tế bào T trong vùng sinh lý cho phép [1]. Hoạt động của PD-1 và các phối tử của nó là PD-L1 hoặc PD-L2 chịu trách nhiệm kích hoạt, tăng sinh và tiết chất độc tế bào trong ung thư để làm thoái hóa các phản ứng miễn dịch chống khối u [1].

Chất ức chế con đường PD-1/PD-L có khả năng loại bỏ khối u thông qua việc tái hoạt hoá tế bào T độc, qua đó, làm tăng hoạt động cũng như tỷ lệ tế bào T độc [2]. Ức chế thụ thể PD-1 giải phóng quá trình ức chế miễn dịch của tế bào T “bất hoạt” (exhausted T cells) [3], do đó, cho phép tế bào T “bất hoạt” được tái hoạt hoá và tăng hiệu quả của hệ miễn dịch bất chấp sự biểu hiện của PD-L trong khối u [4], [5].

Trong bài báo này, chúng tôi tổng hợp các nghiên cứu đã công bố về cấu trúc của PD-1 và các phối tử của nó, về phương pháp sử dụng đại thực bào làm đáp ứng cho liệu pháp kháng thể chống ung thư cũng như cơ chế tác động của PD-1 đối với tế bào ung thư. Ngoài ra, bài báo còn đề cập đến lợi ích và các nguy cơ tiềm ẩn của thuốc điều trị ung thư dựa vào con đường ức chế trục PD-1/PD-L.

2. Nội dung

2.1. Cấu trúc của PD-1 và các phối tử của nó (PD-L)

PD-1 hay còn được gọi là CD279, lần đầu tiên được phát hiện trong dòng tế bào interleukin-3 (IL-3) – được dẫn xuất bởi LyD9 (tiền thân tạo máu của chuột) và 2B4 -11 (u lai tế bào T của chuột) vào năm 1992 [3]. PD-1 tương đồng với trình tự axit amin của CD28 khoảng 15%, tương đồng với CTLA4 khoảng 20% và tương đồng 13% với chất đồng kích thích tế bào T [4]. PD-1 là một protein xuyên màng với khối lượng là 55 kDa chứa 288 axit amin với vùng tận cùng N ngoại bào (giống với IgV), vùng thâm màng và đuôi tế bào chất nằm ở đầu N và C tương ứng với hai gốc tyrosine [5]. PD-1 bao gồm miền ngoại bào loại IgV, đồng nhất 21–33% với trình tự của CTLA-4, CD28 và ICOS.

PD-L1 và PD-L2 là glycoprotein xuyên màng loại I, bao gồm các miền ngoại bào loại IgC và IgV [4]. PD-L1 và PD-L2 tương đồng khoảng 20% axit amin với B7.1 và B7.2, là phối tử cho CD28 và CTLA-4. Các gen PD-L1 và PD-L2 nằm ở vị trí gần nhau trên nhiễm sắc thể số 19 của chuột với khoảng cách chỉ 22 kb. Cả PD-L1 và PD-L2 không truyền bất kỳ tín hiệu nào khi tương tác với PD-1. Tuy nhiên, một số nghiên cứu [5], [6] cho rằng liên kết chéo của PD-L2 tạo ra tín hiệu kích thích trong các tế bào đuôi gai (DC), dẫn đến việc trình diện kháng nguyên tăng cường.

PD-1, PD-L1 và PD-L2 là các monome trong tinh thể và trên bề mặt tế bào, nó không giống như B7.1, CD28 và CTLA4 là các dimer cộng hóa trị và không cộng hóa trị. Miền IgV bao gồm ≈ 120 aa được xếp thành chín sợi β song song (ABCC'C " DEFG) với các vòng nối các sợi. Miền Ig có các sợi B và F được nối với nhau bằng liên kết disulfua, dẫn đến cấu trúc bánh sandwich hai lớp với hai mặt [6].

Sáu axit amin của sợi C, F và G của PD-1 tạo thành một lõi lõm, kỵ nước, tương tác với các sợi F và G cũng như vòng FG của PD-L2. Tám trong số 14 aa liên quan đến liên kết với PD-1 là giống hệt nhau và giống với PD-L1 và PD-L2. Trp-110 ở giữa sợi G của PD-L2 là một Ala trong PD-L1 và khi phân tích đột biến cho thấy rằng chính điều đó đã làm cho PD-L2 có ái lực với PD-1 cao hơn gấp 3 lần so với PD-L1. Các cấu trúc của PD-1/PD-L1 và PD-1/PD-L2 cho thấy sự khác biệt về phương thức liên kết, giúp giải thích các cơ chế phân tử tương tác giữa PD-1 và các phối tử

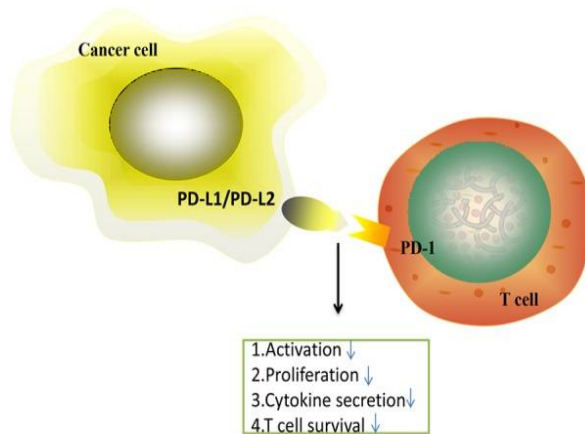
của nó. Nếu được thể hiện ở cùng một mức độ, PD-L2 sẽ cạnh tranh với PD-L1 để ràng buộc PD-1, nhưng mức độ liên quan sinh lý của sự cạnh tranh này vẫn chưa hoàn toàn rõ ràng [7].

2.2. Cơ chế tác động của PD-1 đối với tế bào ung thư

PD-1 là chất ức chế cả đáp ứng miễn dịch đặc hiệu và đáp ứng miễn dịch bẩm sinh, được biểu hiện trên tế bào lympho T hoạt hóa, chất diệt tự nhiên (NK) và tế bào lympho B, đại thực bào, tế bào đuôi gai (DC) và bạch cầu đơn nhân. Đáng chú ý, PD-1 được biểu hiện nhiều trên các tế bào T đặc hiệu cho khối u như một “cơ chế miễn dịch thích ứng” để thoát khỏi các phản ứng chống khối u. PD-L1 có liên quan đến môi trường miễn dịch giàu tế bào T CD8, sản xuất cytokine Th1 và các yếu tố hóa học, cũng như interferon và các đặc điểm biểu hiện gen cụ thể [8].

Tương tác của phối tử PD-L với thụ thể PD-1 sẽ truyền tín hiệu ức chế miễn dịch cho tế bào T, do đó dẫn đến trạng thái “bất hoạt” của tế bào T (exhausted T cell). Giống như CTLA-4, PD-1 cũng ức chế hoạt động của tế bào T thông qua giảm tín hiệu đồng hoạt hóa của thụ thể CD28, nhưng PD-1 không cạnh tranh với CD28 về tương tác với phối tử B7, mà nó ức chế hoạt tính của thụ thể CD28 [8].

Cơ chế tác động của PD-1 được minh họa trên hình 1, PD-L1 được biểu hiện trên nhiều loại khối u và là một thành phần của mô ức chế miễn dịch. PD-L1 là một protein xuyên màng, có mặt tại màng tế bào ung thư; trong khi đó, thụ cảm thể PD-1 có mặt trên bề mặt các tế bào miễn dịch như: tế bào T, tế bào B, tế bào giết tự nhiên (Natural Killer), đại thực bào. Hệ thống kiểm soát miễn dịch PD-1/PD-L1 được kích hoạt bởi quá trình đáp ứng miễn dịch nhằm giảm phản ứng quá mẫn của tế bào T. Con đường PD-1/PD-L1 kiểm soát sự cảm ứng và duy trì khả năng dung nạp miễn dịch trong vi môi trường khối u. Khi PD-L1 gắn với thụ thể PD-1 gây ra hiện tượng bất hoạt của tế bào T và hoạt động miễn dịch của tế bào T bị ức chế. Vì thế, khi dùng kháng thể (antibody) ức chế PD-1 hoặc PD-L1 sẽ gây ra hiện tượng ức chế liên kết trực PD-1/PD-L1 (checkpoint inhibitors), từ đó, hệ miễn dịch của tế bào T được kích hoạt và tấn công tế bào ung thư [9].

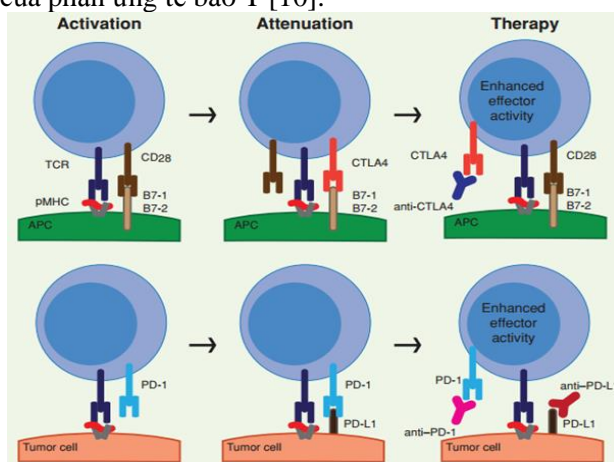


Hình 1. Cơ chế tác động của PD-1 [9]

Khi PD-1 trên tế bào lympho T khớp với trực PD-1/PD-L1 hoặc PD-1/PD-L2, dẫn đến ức chế sự kích hoạt, tăng sinh, tồn tại của tế bào T và bài tiết chất độc tế bào trong tế bào ung thư.

Sau CTLA-4, PD-1 là thụ thể ức chế miễn dịch thứ hai được xác định. Chức năng sinh học chủ yếu của thụ thể PD-1 là để duy trì dung nạp ngoại vi và kiểm soát hoạt động của tế bào T trong vùng sinh lý cho phép. Hệ thống kiểm soát miễn dịch PD-1/PD-L1 được kích hoạt bởi quá trình đáp ứng miễn dịch nhằm giảm phản ứng quá mẫn của tế bào T. PD-1 chỉ biểu hiện trên bề mặt tế bào T đã hoạt hóa trong khi phối tử (PD-L1 và PD-L2) của nó được biểu hiện ở các tế bào trong khối u dưới tác động của các cytokine và interferon do tế bào T đã hoạt hóa tiết ra. Thêm vào đó, con đường PD-1/PD-L1 có vai trò quan trọng trong việc điều khiển quá trình thâm nhập

của tế bào T vào trong khối u, do đó, ngăn cản sự tiếp xúc trực tiếp của tế bào T hoạt hóa và tế bào ung thư, điều này được minh họa trên hình 2. Những nghiên cứu ban đầu phát hiện ra rằng sự biểu hiện tăng cường của PD-L2 trên các tế bào trình diện kháng nguyên chuyên nghiệp đã được kích hoạt chứng tỏ PD-L2 chủ yếu hoạt động trong giai đoạn cảm ứng tế bào miễn dịch T, trong khi PD-L1 được biểu hiện rộng rãi hơn nhiều, đóng một vai trò quan trọng trong hạn chế các tế bào T đã hoạt hóa tại vị trí tác động. Các nghiên cứu sâu hơn về PD-L2 cũng như các nghiên cứu trên động vật *in vivo* đã chứng minh rằng PD-L2 có thể hoạt động cả ở giai đoạn cảm ứng cũng như giai đoạn hiệu ứng của phản ứng tế bào T [10].



Hình 2. Cơ chế giải phóng ức chế miễn dịch của liệu pháp ức chế chốt kiểm soát miễn dịch [10]

(A) Tế bào T sau khi được hoạt hóa bởi phức hợp pMHC:TCR và B7:CD28 (hoạt hóa tế bào T), thì biểu hiện CTLA-4. CTLA-4 cạnh tranh B7 với CD28 và ức chế tế bào T (ức chế tế bào T). Kháng thể CTLA-4 (anti-CTLA4) tương tác với CTLA-4, do đó giải phóng ức chế miễn dịch (giải phóng ức chế).

(B) PD-1 được biểu hiện ở tế bào T hoạt hóa (hoạt hóa tế bào T). PD-L1 của tế bào ung thư (tumor cell) tương tác với PD-1 làm cho tế bào T bị bất hoạt (ức chế tế bào T). Kháng thể PD-1 (anti-PD-1) hoặc PD-L1 (anti-PD-L1) lần lượt tương tác với PD-1 hoặc PD-L1, do đó tái hoạt hóa tế bào T “bất hoạt” (giải phóng ức chế).

Các bệnh nhiễm trùng mãn tính và các khối u đã khai thác con đường PD-1 để trốn tránh sự loại bỏ của hệ thống miễn dịch. Trong các trường hợp nhiễm trùng cấp tính, PD-1 được điều chỉnh dựa trên sự hoạt hóa của tế bào T. Các nghiên cứu trong mô hình nhiễm virus viêm màng não mủ tế bào lympho cho thấy biểu hiện PD-1 trên các tế bào T đặc hiệu với virus vẫn ở mức cao và các tế bào T này trở nên “kiệt quệ”, mất dần chức năng hiệu ứng và khả năng tăng sinh. Sự phong tỏa kháng thể của con đường PD-1 nâng cao phản ứng của tế bào T CD8 đặc hiệu với virus trong cơ thể sống, dẫn đến tăng sinh, sản xuất cytokine, tăng cường hoạt động phân giải tế bào và giảm tải lượng virus. Nghiên cứu gần đây đã chỉ ra rằng các tế bào T đặc hiệu cho virus này biểu hiện mức độ cao của PD-1 và việc phong tỏa con đường PD-1 có thể tăng cường phản ứng của tế bào T *in vitro* [10].

2.3. Kháng thể kháng PD-1/PD-L trong điều trị ung thư

Trong những năm gần đây, thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch như các chất ức chế PD-1 và PD-L1 đã trở thành các thuốc quan trọng trong điều trị một số loại ung thư (u sắc tố di căn, ung thư phổi, v.v.). Những loại đầu tiên được phê chuẩn gồm ipilimumab (tên biệt dược là Yervoy), nivolumab (Opdivo) và pembrolizumab (Keytruda).

Phương pháp sử dụng liệu pháp điều trị miễn dịch mới này đã mang lại hi vọng mới cho người bệnh ung thư. Các bác sĩ đã thấy những khối u ác tính biến mất dần, có những người bệnh được tiên lượng sẽ chết nhưng rồi đã hồi phục sức khỏe trong nhiều năm tiếp theo.

Mặc dù các hiệu quả tích cực này không xuất hiện ở mọi người bệnh, chỉ khoảng 15-20% bệnh nhân ung thư có phản ứng tốt với liệu pháp điều trị miễn dịch, song cũng phải nói thêm, những người bệnh bị ung thư phải qua hóa trị chưa bao giờ đạt được tình trạng hồi phục sức khỏe như vậy. Điểm khác biệt rõ nhất của liệu pháp này chính là trong quá trình trị liệu miễn dịch, chỉ tế bào ác tính bị tiêu diệt mà không có tế bào khỏe mạnh bị "giết nhầm", một điều có thể xảy ra trong các liệu pháp điều trị khác. Đó là lý do khiến điều trị miễn dịch trở nên hấp dẫn hơn.

Nghiên cứu quan sát này đã nâng cao nhận thức của chuyên gia y tế về các phản ứng miễn dịch có hại trên huyết học, có khả năng ở mức độ nghiêm trọng và khuyến khích việc tìm kiếm, phát hiện sớm các dấu hiệu và xử trí sớm.

Tuy nhiên, ngoài những lợi ích mà các thuốc kiểm soát miễn dịch mang lại, vẫn còn tồn tại những mặt hạn chế nhất định. Theo một công bố gần đây [11], các phản ứng miễn dịch có hại trên huyết học có thể liên quan tới các thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch. Bằng cách nghiên cứu những bệnh nhân điều trị bằng thuốc ức chế PD1/PD-L1, người ta đã phát hiện ra 35 trường hợp giảm bạch cầu trung tính, thiếu máu, tan máu tự miễn và giảm tiểu cầu. Do cơ chế miễn dịch là các phản ứng miễn dịch phổ biến nhất trên huyết học (mỗi phản ứng xuất hiện ở 9 bệnh nhân, chiếm tỉ lệ 26%), tiếp theo là giảm ba dòng tế bào máu ngoại vi hoặc thiếu máu bất sản ở 5 bệnh nhân (chiếm 14%), giảm hai dòng tế bào máu ngoại vi (2 bệnh nhân, chiếm 6%) và bất sản hồng cầu nguyên phát (1 bệnh nhân, chiếm 3%). Trung bình thời gian xảy ra phản ứng là 10,1 tuần. Trong đó, xuất hiện các phản ứng miễn dịch có hại trên huyết học ở mức độ nặng với 25 bệnh nhân ở độ 4 (chiếm 71%) và 2 bệnh nhân độ 5 (tử vong liên quan đến giảm bạch cầu do sốt, chiếm 6%). Để điều trị các phản ứng miễn dịch có hại trên huyết học, 22 trên 35 bệnh nhân (chiếm 63%) đã được chỉ định dùng corticosteroid đường uống, 5 bệnh nhân (chiếm 14%) sử dụng đường tĩnh mạch và đường uống, 11 bệnh nhân (chiếm 14%) tiêm tĩnh mạch immunoglobulin và 7 bệnh nhân (chiếm 20%) dùng rituximab. 80% số bệnh nhân đã ngừng dùng thuốc vĩnh viễn và đã hồi phục trên 60% số bệnh nhân [11].

Số lượng nghiên cứu tại Việt Nam về sự bộc lộ PD-L1 còn rất hạn chế. Các nghiên cứu đã công bố có số lượng mẫu không lớn và chủ yếu đánh giá tỷ lệ bộc lộ PD-L1 theo các đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học. Năm 2018, Đoàn Minh Khuy và cs nghiên cứu trên 82 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ cho kết quả tỷ lệ bộc lộ PD-L1 âm tính: dương tính < 50%: dương tính \geq 50% lần lượt là 40,2%: 34,2%: 25,6% [12]. Theo Trần Thị Tươi (2018), tỷ lệ này là 40,9% âm tính, 40,0% dương tính < 50% và 19,1% dương tính \geq 50% trên 110 bệnh nhân [13].

Trên thế giới, sự bộc lộ PD-L1 trên tế bào u được xác định bằng TPS (Tumor Proportion Score) là tỷ lệ tế bào u bắt màu khi nhuộm hóa mô miễn dịch, tính theo cường độ phần trăm. Tỷ lệ bộc lộ PD-L1 dương tính thay đổi khác nhau khoảng từ 10 đến 80% và sự bộc lộ PD-L1 có liên quan với giới tính nam, tiền sử hút thuốc lá, mô bệnh học, giai đoạn bệnh và không liên quan với độ tuổi [14], [15].

Tại Việt Nam, các bệnh viện lớn đã triển khai xét nghiệm PD-1 bằng phương pháp nhuộm hóa mô miễn dịch (IHC) để xác định sự hiện diện của PD-L1 trên các tế bào ung thư. Đánh giá sự bộc lộ của PD-L1 trên các tế bào ung thư dựa vào sự biểu hiện về số lượng tế bào và cường độ bắt màu của phản ứng mô miễn dịch. Nếu sự bộc lộ PD-L1 của các tế bào ung thư được đánh giá đủ cao thì bệnh nhân có thể được chỉ định điều trị liệu pháp miễn dịch, giúp tăng cường hệ thống miễn dịch để nhận biết và tiêu diệt các tế bào ung thư. Kỹ thuật này giúp cho các bác sĩ lâm sàng lựa chọn được phương pháp điều trị thích hợp, góp phần cải thiện và nâng cao hiệu quả chất lượng cuộc sống cho nhiều bệnh nhân ung thư. Tuy nhiên, đây là phương pháp đòi hỏi được thực hiện bởi bác sĩ giải phẫu bệnh giàu kinh nghiệm đã được đào tạo về đánh giá PD-L1, vì vậy phương pháp này chỉ được triển khai tại bệnh viện tuyến đầu như Bệnh viện Trung ương 108, Bệnh viện Bạch Mai...

3. Kết luận

PD-1/PD-L đóng một vai trò quan trọng trong hầu hết các bệnh ung thư, khiến nó trở thành một lĩnh vực quan trọng để nghiên cứu thêm. Từ dữ liệu được mô tả, PD-1/PD-L là cơ hội và thách thức đối với điều trị ung thư. Liệu pháp miễn dịch là một phương pháp điều trị đầy hứa hẹn có thể mang lại những lợi ích về khả năng sống sót cho một số bệnh nhân.

Ở Việt Nam và các nước đang phát triển, trở ngại lớn nhất khi áp dụng phương pháp này đó là cần nguồn nhân lực có trình độ cao, giàu kinh nghiệm chuyên được đào tạo về đánh giá PD-1.

Mặc dù, có rất nhiều ẩn số về liều lượng, độ an toàn, độ bền và hiệu quả thực sự, tuy nhiên, liệu pháp tự miễn dịch sử dụng chất ức chế trực tiếp PD-1/PD-L vẫn mở ra một con đường mới đầy hứa hẹn trong việc điều trị ung thư.

TÀI LIỆU THAM KHẢO/ REFERENCES

- [1] Y. Agata, A. Kawasaki, and H. Nishimura, "Expression of the PD-1 antigen on the surface of stimulated mouse T and B lymphocytes," *International Immunology*, vol. 8, pp. 765-772, 1996.
- [2] R. V. Parry, J. M. Chemnitz, and K. A. Frauwirth, "CTLA-4 and PD-1 receptors inhibit T-cell activation by distinct mechanisms," *Molecular and cell biology*, vol. 25, pp. 9543-9553, 2005.
- [3] J. A. Brown et al., "Blockade of programmed death-1 ligands on dendritic cells enhances T cell activation and cytokine production," *Journal Immunology*, vol. 170, pp. 1257-1266, 2003.
- [4] H. Dong and L. Chen, "B7-H1 pathway and its role in the evasion of tumor immunity," *International Journal of Molecular Medicine*, vol. 81, pp. 281-287, 2003.
- [5] R. H. Thompson et al., "Tumor B7-H1 is associated with poor prognosis in renal cell carcinoma patients with long-term follow-up," *Cancer Research*, vol. 66, pp. 3381-3385, 2006.
- [6] J. C. Schwartz, X. Zhang, A. A. Fedorov, S. G. Nathenson, and S. C. Almo, "Structural basis for co-stimulation by the human CTLA-4/B7-2 complex," *Nature*, vol. 410, pp. 604-608, 2001.
- [7] Y. Latchman, C. R. Wood, and T. Chernova, "PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation," *Nature Immunology*, vol. 2, pp. 261-268, 2001.
- [8] L. Carter, L. A. Fouser, and J. Jussif, "PD-1:PD-L inhibitory pathway affects both CD4(+) and CD8(+) T cells and is overcome by IL-2," *Centre European. Journal Immunology.*, vol. 32, pp. 634-643, 2002.
- [9] M. J. Butte, M. E. Keir, T. B. Phamduy, A. H. Sharpe, and G. J. Freeman, "Programmed Death-1 ligand interacts specifically with the B7-1 costimulatory molecule to inhibit T cell responses," *Immunity*, vol. 27, pp. 111-122, 2007.
- [10] M. Ishida, Y. Iwai, and Y. Tanaka, "Differential expression of PD-L1 and PD-L2, ligands for an inhibitory receptor PD-1, in the cells of lymphohematopoietic tissues," *Immunology Letter*, vol. 84, pp. 57-62, 2002.
- [11] E. O. Long, "Regulation of immune responses through inhibitory receptors," *Annual Review of Immunology.*, vol. 17, pp. 875-904, 1999.
- [12] K. M. Doan, "Evaluation of PD-L1 exposure in a patient lung cancer not small cells," *Vietnam Medical Journal*, vol. 471, pp. 152-157, 2018.
- [13] T. T. Tran, *Determine the exposure of PD-L1 in cancer patients non-small lung at K hospital*, Grassroots level scientific research project, 2018.
- [14] M. Zhang, G. Li, and Y. Wang, "PD-L1 expression in lung cancer and its correlation with driver mutations: a meta-analysis," *Scientific Report*, vol. 7, no. 1, pp. 10255-10257, 2017.
- [15] R. S. Herbst, P. Baas, and D. W. Kim, "Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial," *Lancet*, vol. 387(10027), pp. 1540-1550, 2016.