

## MỐI LIÊN QUAN GIỮA ĐA HÌNH GEN PD-L1 RS4143815 VÀ NỒNG ĐỘ PD-L1 VỚI NHIỄM HBV MẠN TÍNH

Phạm Thị Minh Huyền<sup>1</sup>, Đặng Thị Ngọc Dung<sup>2</sup>, Đào Phương Giang<sup>1</sup>, Lê Hữu Song<sup>1</sup>  
Ngô Thị Uyên<sup>2</sup>, Quyền Đăng Tuyên<sup>1</sup> và Nghiêm Xuân Hoàn<sup>1,✉</sup>

<sup>1</sup>Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

<sup>2</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

*Con đường tín hiệu ức chế điểm kiểm soát miễn dịch PD-1/PD-L1 đóng vai trò quan trọng trong nhiễm vi rút viêm gan B mạn tính. Mục tiêu của nghiên cứu là đánh giá mối liên quan giữa tính đa hình gen PD-L1 rs4143815 và nồng độ PD-L1 đối với nhiễm virus viêm gan B mạn tính và biểu hiện lâm sàng ở bệnh nhân nhiễm HBV mạn tính. Đối tượng nghiên cứu bao gồm 127 bệnh nhân viêm gan B mạn tính, 157 bệnh nhân ung thư gan do nhiễm virus viêm gan B và 240 người khỏe mạnh. Xác định kiểu gen PD-L1 rs4143815 bằng kỹ thuật tetra-primer-ARMS và xác định nồng độ PD-L1 bằng phương pháp ELISA. Kết quả nghiên cứu cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa về tần suất kiểu gen của biến thể rs4143815 giữa nhóm bệnh và nhóm chứng cũng như giữa nhóm viêm gan B mạn tính và ung thư biểu mô tế bào gan. Nồng độ PD-L1 ở nhóm bệnh cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng và có mối liên quan đến tiến triển bệnh và biểu hiện lâm sàng ở bệnh nhân nhiễm virus viêm gan B mạn tính.*

**Từ khóa:** HBV, viêm gan B mạn tính, ung thư biểu mô tế bào gan, PD-L1, rs4143815.

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm gan mạn tính do nhiễm vi rút viêm gan B (HBV) vẫn đang là một vấn đề y tế nghiêm trọng mang tính toàn cầu. Theo ước tính của Tổ chức Y tế thế giới có khoảng 257 triệu người nhiễm HBV mạn tính (khoảng 3,5 % dân số toàn cầu) và 780 nghìn người tử vong do các biến chứng của nhiễm HBV như đợt cấp của viêm gan mạn, xơ gan, đặc biệt là ung thư gan.<sup>1</sup> Tại Việt Nam, khoảng 8,8% nữ giới và 12,3% nam giới bị nhiễm viêm gan B mạn tính và hậu quả là tỷ lệ tử vong do các biến chứng của bệnh đang ngày càng gia tăng theo.<sup>2</sup>

Mặc dù nhiều yếu tố ảnh hưởng tới diễn biến lâm sàng và hậu quả của nhiễm HBV,

ngày càng nhiều các bằng chứng thuyết phục cho rằng sự suy kiệt chức năng miễn dịch của tế bào T là cơ chế chính dẫn đến sự tồn tại dai dẳng của HBV trong cơ thể và sự phát triển ung thư gan sau thời gian dài nhiễm HBV.<sup>3,4</sup> Các nghiên cứu đã cho thấy rằng suy kiệt chức năng miễn dịch của tế bào T gây ra bởi sự biểu hiện quá mức của các phân tử ức chế điểm kiểm soát tín hiệu miễn dịch, trong đó con đường PD-1/PD-L1 (programmed cell death-1/programmed cell death ligand 1) đóng vai trò trung tâm. PD-1 khi gắn với phối tử là PD-L1 có vai trò ức chế sự hoạt hóa, phân chia của tế bào T, là cơ chế quan trọng đối với sự lẩn trốn giám sát miễn dịch của khối u. PD-1 là một protein bề mặt tế bào được biểu hiện ở tế bào lympho T, lympho-B hoạt hóa, NK và đại thực bào. PD-1 được điều khiển tăng ở các tế bào T trong vòng 24 giờ sau khi hoạt hóa có vai trò làm giảm sự loại bỏ kháng nguyên nhằm ngăn

Tác giả liên hệ: Nghiêm Xuân Hoàn,

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Email: [nghiemxuanhoan@gmail.com](mailto:nghiemxuanhoan@gmail.com)

Ngày nhận: 20/10/2020

Ngày được chấp nhận: 03/12/2020

sự hoạt hóa miễn dịch quá mức.<sup>5</sup> PD-1 có 2 phối tử bao gồm PD-L1 và PD-L2. PD-L1 biểu hiện ở nhiều loại tế bào mô và tế bào tạo máu ngược lại PD-L2 thì hầu hết biểu hiện ở các tế bào chuyên trình diện kháng nguyên vì vậy ít có ý nghĩa lâm sàng hơn so với PD-L1.

PD-L1 là một protein gồm 290 a.a được mã hóa bởi gen CD 274, chứa 7 exon nằm trên NST 9 ở người, vị trí 9p24.<sup>6</sup> Vùng 3'-UTR của gen là vùng tương tác với micro ARN ( miRNA), việc gắn miRNA với vùng 3'-UTR của mRNA đích điều khiển các chức năng sinh học đa dạng bao gồm: biệt hóa, phân chia, chết theo chương trình (apoptosis), sửa chữa DNA của tế bào.<sup>7,8</sup> Vì vậy, các biến đổi gen của miRNA hoặc 3'-UTR của mRNA đích có thể thay đổi sự tương tác của chúng đóng góp vào cơ chế bệnh sinh của nhiều bệnh trên lâm sàng trong đó có ung thư.<sup>9</sup> Biến thể *rs4143815* nằm tại vùng 3'-UTR của gen PD-L1. Một số nghiên cứu đã chỉ ra *rs4143815* có liên quan với tăng tính nhạy cảm với ung thư gan.<sup>10,11</sup> Ở Việt Nam chưa có nghiên cứu nào về các biến thể của PD-L1 nói chung và *rs4143815* nói riêng. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm khảo sát mối liên quan giữa tính đa hình gen *PD-L1 rs4143815* và nồng độ PD-L1 huyết tương với nhiễm HBV mạn tính.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 1. Đối tượng

*Nhóm bệnh:* 284 bệnh nhân nhiễm vi rút viêm gan B mạn tính (HBV) được lựa chọn vào nghiên cứu theo phương pháp chọn mẫu thuận tiện gồm: 127 bệnh nhân viêm gan B mạn tính (CHB) và 157 bệnh nhân ung thư gan (HCC) phù hợp với tiêu chuẩn chẩn đoán theo “Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị bệnh viêm gan vi rút B-Bộ Y tế Việt Nam-2019”<sup>12</sup> và “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị Ung thư tế bào gan nguyên phát” theo hướng dẫn của Bộ y tế Việt Nam

2012.<sup>13</sup>

*Nhóm chứng* (healthy control, HC) gồm: 240 người khỏe mạnh được lựa chọn ngẫu nhiên từ đợt kiểm tra sức khỏe hàng năm có HBsAg âm tính, không có tiền sử bệnh gan hay bệnh tự miễn.

Tất cả đối tượng nghiên cứu đều âm tính với anti-HCV và anti-HIV bằng phương pháp Elisa (Diagnostic automation/Cortez Diagnostics, Inc., Woodland Hills, California, USA).

### 2. Phương pháp

*Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu bệnh chứng.

*Thời gian nghiên cứu:* Từ tháng 01/2019 đến tháng 07/2020.

*Địa điểm nghiên cứu:* Nghiên cứu được tiến hành tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

*Phương pháp chọn mẫu và cỡ mẫu:* Chọn mẫu thuận tiện, cỡ mẫu tính theo công thức tính cỡ mẫu của Fleiss JL cho nghiên cứu bệnh chứng.

$$m' = \frac{[c_{\alpha/2} \sqrt{(r+1) \times \bar{P} \times \bar{Q}} - c_{1-\beta} \sqrt{r(P_1 Q_1 + P_2 Q_2)}]^2}{r(P_2 - P_1)^2}$$

$$m = \frac{m'}{4} \left[ 1 + \sqrt{1 + \frac{2(r+1)}{m'r | P_2 - P_1 |}} \right]^2$$

m: cỡ mẫu của quần thể 1

P<sub>1</sub>: tỷ lệ phơi nhiễm của quần thể 1

P<sub>2</sub>: tỷ lệ phơi nhiễm của quần thể 2

α = 0,05

β = 0,2

Sự khác biệt về tần suất xuất hiện của kiểu gen đồng hợp lặn trên nhóm chứng và nhóm bệnh khoảng 10% (5% so với 15%), ước tính cỡ mẫu ít nhất cho mỗi nhóm là 141 đối tượng.

*Các kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu:*

Kỹ thuật tetra-primer-ARMS (T-ARMS-PCR) và giải trình tự gen: Xác định kiểu gen của biến thể *rs4143815* bằng kỹ thuật T-ARMS-PCR và được kiểm tra lại bằng phương pháp giải trình tự gen (sanger sequencing). Phản ứng T-ARMS-PCR được tiến hành với 4 mỗi đặc hiệu sau:

**Bảng 1. Trình tự mỗi sử dụng cho phản ứng ARMS-PCR**

STT	Tên mỗi	Trình tự
1	OF	5'- AGG CCC AAG CAC TGA AAA TGG AAC -3'
2	OR	5'- CAT TCA CAA CCA CAC TCA CAT GAC AAG AAG -3'
3	IGF	5'- TGC CTC CAC TCA ATG CCT CAA TTT G -3'
4	ICR	5'- ACA CTG AGA CTC TCA GTC ATG CAG AAA AG -3'

Trình tự mỗi do nhóm tự thiết kế theo phần mềm Primer3. Trong đó cặp mỗi ngoài (OF và OR) để khuếch đại đoạn DNA 386pb chứa SNP, cặp mỗi trong xuôi (IGF) và mỗi ngoài ngược (OR) khuếch đại đoạn chứa alen bình thường G dài 140 bp, cặp mỗi trong ngược (ICR) và mỗi ngoài xuôi (OF) khuếch đại đoạn chứa alen biến đổi C dài 299 bp. Từ đó việc có mặt/ vắng mặt của sản phẩm PCR được chẩn đoán là có mặt/ vắng mặt của alen đích trong mẫu bệnh phẩm. Sản phẩm PCR được điện di trên gel agarose 2%.

Kết quả của phản ứng ARMS-PCR được khẳng định dựa vào kết quả điện di cho các băng có kích thước tương ứng với đoạn DNA đích và bằng kết quả giải trình tự gen.

*Kỹ thuật ELISA:* Nồng độ protein PD-L1 huyết tương bệnh nhân và nhóm chứng định lượng bằng kit Elisa (Human PD-L1 Elisa kit, Abcam,

United Kingdom) theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

### 3. Xử lý số liệu

Các phân tích thống kê được thực hiện bằng phần mềm Stata 13.0. Chi-squared test được sử dụng để so sánh sự khác biệt có ý nghĩa giữa hai nhóm hoặc nhiều hơn 2 nhóm các biến phân loại. Mann-Whitney test, Kruskal-Wallis test được sử dụng để so sánh dữ liệu của các biến liên tục giữa các nhóm khác nhau. Phân tích mối tương quan tuyến tính giữa nồng độ protein PD-L1 với các chỉ số cận lâm sàng. Tất cả các phân tích cho kết quả có ý nghĩa thống kê khi  $P < 0,05$ .

### 4. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được chấp thuận bởi Hội đồng Đạo đức nghiên cứu y sinh học Trường Đại học Y Hà Nội số 64/ GCN-HĐĐĐNCYSSH-ĐHYHN 25/03/2020).

## III. KẾT QUẢ

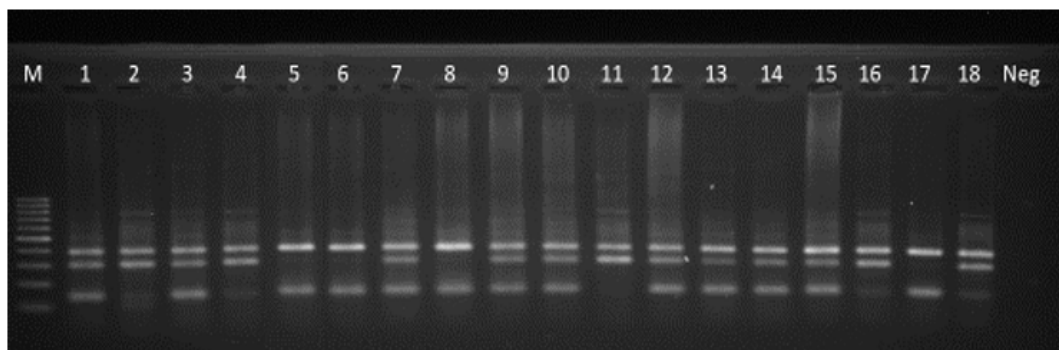
### 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

**Bảng 2. Một số đặc điểm về cận lâm sàng của các đối tượng nghiên cứu**

Biến số	Nhóm chứng (n = 240)	Nhóm bệnh (n = 284)	P
AST (U/L)	21 (10 – 34)	134 (3 - 43868)	0,001
ALT (U/L)	18 (4 – 55)	112 (11 – 4427)	0,001
GGT (U/L)	21,5 (9 – 53)	161 (6 – 4335)	0,001
Bil-T ( $\mu\text{mol/L}$ )	5,94 (0,7-171,4)	23,7 (4,9 - 1504)	0,001
Bil-D ( $\mu\text{mol/L}$ )	2,2 (1,8 - 4,3)	8,7 (0,7 - 542,7)	0,01
Albumin (g/L)	43,8 (17,8 - 47)	37,6 (19,9 - 49)	0,01

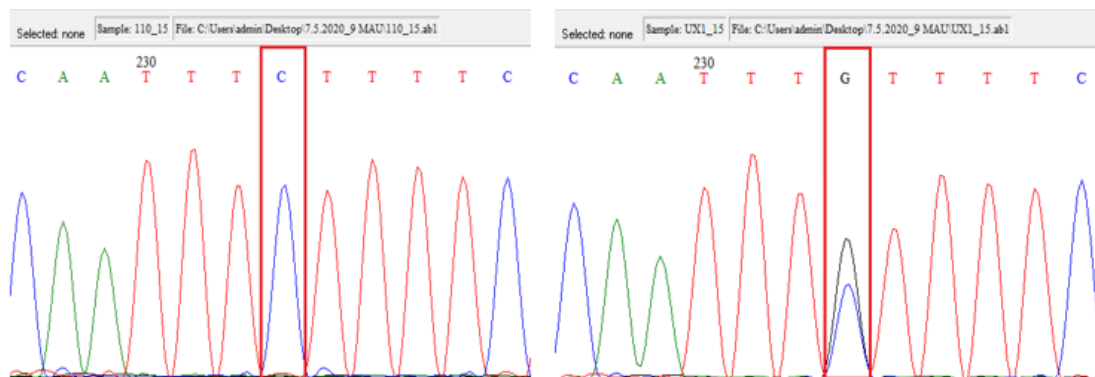
Kết quả cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa về hoạt độ enzyme AST, ALT, GGT và nồng độ Bilirubin toàn phần, Bilirubin trực tiếp, albumin trong huyết tương giữa nhóm bệnh và nhóm chứng.

## 2. Phân bố kiểu gen của biến thể rs4143815 ở nhóm bệnh và nhóm chứng



Hình 1. Hình ảnh điện di đại diện các sản phẩm ARMS-PCR xác định kiểu gen của *PD-L1 rs4143815*

M: (marker) thang DNA chuẩn 100bp, 1-18: Mẫu bệnh nhân nhiễm vi rút viêm gan B mạn tính, Neg: chứng âm. Mẫu 1,3,7,9,10,12,13,14,15 có kiểu gen GC (gồm cả đoạn DNA có kích thước 299bp và 140 bp, đoạn DNA kích thước 386bp là chứng nội). Mẫu 2,4,11,16,18 có kiểu gen CC (đoạn DNA có kích thước 299bp). Mẫu 5,6,8,17 có kiểu gen GG (đoạn DNA có kích thước 140bp).



Hình 2. Kết quả giải trình tự gen sản phẩm ARMS-PCR

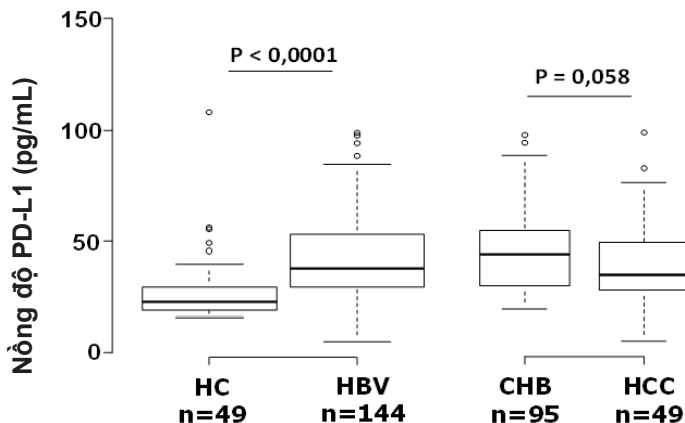
Mẫu 110: kiểu gen CC; Mẫu UX1: kiểu gen GC

Bảng 3. Phân bố kiểu gen *PD-L1 rs4143815* ở các nhóm nghiên cứu

Nhóm nghiên cứu	CC n (%)	CG n (%)	GG n (%)	P
HC (n = 237)	73 (30,8)	116 (48,75)	48(20,25)	0,46
HBV (n = 263)	90 (34,22)	128 (48,67)	45 (17,11)	
CHB (n = 113)	41(36,28)	55(48,67)	17(15,04)	0,4
HCC (n = 150)	49(32,67)	73(48,67)	28(18,67)	

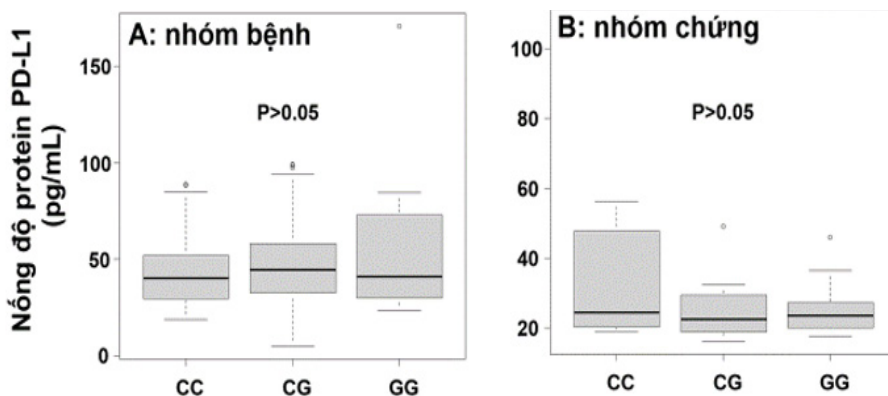
Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tần số kiểu gen của SNP *rs4143815* giữa nhóm bệnh và nhóm chứng, cũng như giữa nhóm viêm gan mạn và nhóm ung thư biểu mô tế bào gan với  $p > 0,05$ .

### 3. Phân bố nồng độ protein PD-L1 ở bệnh nhân và nhóm chứng



Hình 3. Nồng độ protein PD-L1 ở các nhóm nghiên cứu

Trong số 144 bệnh nhân HBV và 49 người khỏe mạnh được khảo sát nồng độ protein PD-L1, nồng độ protein PD-L1 (pg/ml) ở nhóm HBV: 41 (5,02 - 170,71) cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng: 23,19 (16,2 - 107,86) với  $p < 0,0001$ . Nồng độ protein PD-L1 ở nhóm HCC: 34,93 (5,02 - 98,74), nhóm CHB 44,28 (19,66 - 170,71) khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

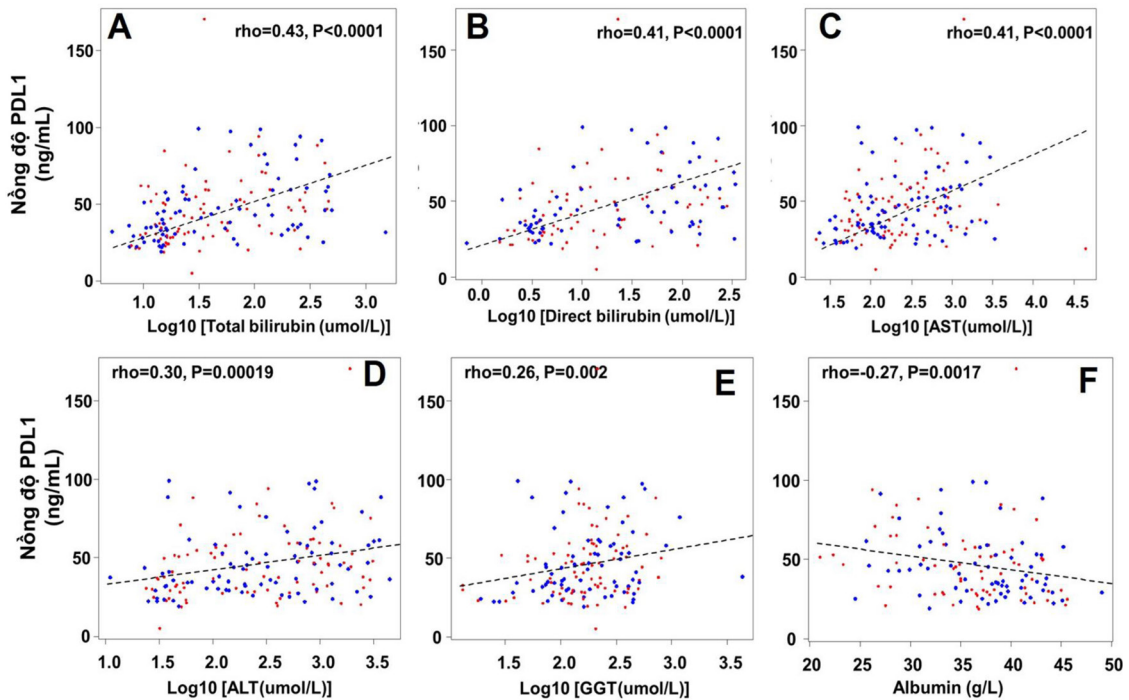


Hình 4. Mối liên quan giữa nồng độ protein PD-L1 với kiểu gen của *PD-L1 rs4143815*

Không có sự khác biệt về nồng độ protein PD-L1 giữa các kiểu gen của *rs4143815* ở nhóm bệnh cũng như nhóm chứng với  $P > 0,05$ .

### 4. Mối tương quan giữa nồng độ protein PD-L1 với các thông số cận lâm sàng ở bệnh nhân nhiễm HBV mạn tính.

Có mối tương quan thuận mức độ trung bình giữa nồng độ protein PD-L1 với hoạt tính enzyme AST, ALT, nồng độ Bil-D, Bil-T; tương quan thuận yếu với GGT ( $\rho = 0,26$ ), và tương quan nghịch yếu với nồng độ albumin ( $\rho = - 0,26$ ) huyết thanh ở nhóm bệnh nhân HBV.



Hình 5. Tương quan giữa nồng độ protein PD-L1 và một số chỉ số cận lâm sàng ở bệnh nhân viêm gan B

#### IV. BÀN LUẬN

PD-L1 biểu hiện thường xuyên ở gan và đóng vai trò quan trọng trong ức chế sự phân chia của tế bào T hoạt hóa do đó cảm ứng dung nạp miễn dịch ở gan.<sup>14,15</sup> Một mặt đây là biện pháp bảo vệ rất quan trọng để tránh tự miễn, mặt khác chúng có thể hạn chế khả năng tạo ra các phản ứng miễn dịch mạnh mẽ chống lại các tác nhân lây nhiễm cũng như ung thư. Do đó việc đánh giá đầy đủ những tác động của con đường này đối với bệnh lý gan có thể góp phần mở ra các phương pháp điều trị hiệu quả cho các trường hợp nhiễm vi rút viêm gan cũng như ung thư gan.

Nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra không thấy sự khác biệt về phân bố kiểu gen giữa nhóm bệnh và nhóm chứng cũng như giữa nhóm HCC và viêm gan B mạn tính. Kết quả này khác với nghiên cứu của Qigui Xie và cộng sự (2018)<sup>11</sup> nghiên cứu *rs4143815* trên người Trung Quốc gồm 225 bệnh nhân HCC và 200 người khỏe

mạnh thấy rằng: tần suất kiểu gen GG ở nhóm bệnh (32,89%) cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng (15,5%) với  $p < 0,001$ . Phân tích gộp của Ju Zou (2019) và cộng sự<sup>10</sup> cũng cho thấy kiểu gen GG có nguy cơ HCC cao hơn. Tương tự kết quả nghiên cứu của S.Cheng và cộng sự<sup>16</sup> (2017) thấy rằng kiểu gen GG ở nhóm HCC cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng khỏe mạnh. Sự khác biệt này có thể do sự khác nhau về đối tượng bệnh nhân: trong nghiên cứu của chúng tôi lựa chọn nhóm bệnh gồm cả bệnh nhân viêm gan B mạn tính và bệnh nhân ung thư gan còn trong nghiên cứu của Qigui Xie chỉ chọn bệnh nhân ung thư gan. Hơn nữa có thể do sự khác nhau về chủng tộc.

Sự tăng biểu hiện của PD-L1 đã được quan sát thấy trên các tế bào T thâm nhiễm, cư trú tại mô gan trong suốt quá trình biểu hiện viêm gan mạn tính.<sup>16</sup> Do đó, duy trì kéo dài sự kích thích thụ thể tế bào T và tình trạng phơi nhiễm liên tục với PD-L1 góp phần chủ yếu dẫn đến



làm suy kiệt chức năng miễn dịch của tế bào T ở những bệnh nhân viêm gan B mạn tính. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ protein PD-L1 huyết tương nhóm bệnh (41pg/mL) cao hơn so với nhóm chứng (23,19 pg/mL) có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,0001$ . Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Wang W và cộng sự trên bệnh nhân ung thư dạ dày<sup>17,18</sup> cũng như là nghiên cứu của Qigui Xie<sup>11</sup> trên nhóm ung thư biểu mô tế bào gan so với nhóm chứng khỏe mạnh. Biến thể *rs4143815* nằm ở vùng 3'-UTR của gen *PD-L1*, là vị trí đóng vai trò quan trọng trong việc điều khiển biểu hiện gen sau phiên mã hay đóng vai trò chính trong việc xác định số phận của mRNA sau phiên mã, hiệu quả phiên mã dẫn tới tăng/giảm số lượng chuỗi polypeptid.<sup>19</sup> Nghiên cứu trên bệnh nhân ung thư dạ dày Wang W và cộng sự thấy rằng biến thể *rs4143815* làm tăng nồng độ protein PD-L1 bằng cách ngăn sự tương tác giữa PD-L1 mRNA và micro RNA.<sup>17</sup> Tuy nhiên kết quả nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra chưa thấy mối liên quan giữa nồng độ protein PD-L1 với kiểu gen *rs4143815* có thể do số lượng mẫu nghiên cứu còn khiêm tốn. Cần tiếp tục tiến hành nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn để đưa ra kết quả thuyết phục hơn.

Nghiên cứu cũng cho thấy có mối tương quan thuận giữa nồng độ protein PD-L1 huyết tương với hoạt tính của enzyme ALT, AST, GGT, nồng độ bilirubin toàn phần, bilirubin trực tiếp huyết tương, ngược lại nồng độ protein PD-L1 huyết tương tỷ lệ nghịch với nồng độ albumin huyết tương. Điều này gợi ý rằng protein PD-L1 có thể là một yếu tố tiên lượng trong nhiễm vi rút viêm gan B mạn tính.

## V. KẾT LUẬN

Không phát hiện mối liên quan giữa biến thể *rs4143815* đối với nhiễm vi rút viêm gan B mạn tính. Nồng độ protein PD-L1 ở nhóm bệnh cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng và có mối

tương quan với một số chỉ số tiên lượng mức độ nặng của nhiễm vi rút viêm gan B mạn tính.

## Lời cảm ơn

Nhóm nghiên cứu xin trân trọng cảm ơn Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, Trường Đại học Y Hà Nội, Quỹ Phát triển công nghệ và Khoa học quốc gia (Nafosted) đã hỗ trợ để thực hiện nghiên cứu này.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. WHO. Global hepatitis report, 2017. 2017. <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>
2. WHO Presentative Office-Vietnam (<http://www.wpro.who.int/vietnam/topics/hepatitis/factsheet/en/>). 2018. <http://www.wpro.who.int/vietnam/topics/hepatitis/factsheet/en/>
3. Chisari FVaCF. Hepatitis B virus immunopathogenesis. *Annu Rev Immunol*. 1995; 13: 29 - 60.
4. Chang JJ, Lewin SR. Immunopathogenesis of hepatitis B virus infection. *Immunol Cell Biol*. 2007; 85(1): 16 - 23.
5. Abers MS, Kontoyiannis DP. Checkpoint Inhibition and Infectious Diseases: A Good Thing. *Trends Mol Med*. 2019; 1485: 1 - 13.
6. Federico Pio Fabrizio DT, Antonio Rossi, Angelo Sparaneo, Stefano Castellana and Lucia Anna Muscarella. Gene code CD274/PD-L1: from molecular basis toward cancer immunotherapy. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2018; 10: 1 - 18.
7. Hoon DS FR, Tanaka R, Chong KK, Alix-Panabières C and Pantel K. Molecular mechanisms of metastasis. *J Surg Oncologist*. 2011; 103: 508 - 517.
8. Bartel DP. MicroRNAs: Genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell Death and Disease*. 2004; 116: 281 - 297.
9. Eugene VM, Tom M. Multilevel regulation of gene expression by microRNAs. *Science*.

2008; 319 (5871): 1789 - 1790. doi: 10.1126/science.1152326.

10. Ju Zoua DW, Tao Lic, Xianwen Wangc, Yan Liua, Sijie Tanb. Association of PD-L1 gene rs4143815 C > G polymorphism and human cancer susceptibility: A systematic review and meta-analysis. *Pathol res pract.* 2019; 215(2): 229 - 234.

11. Xie Q1 CZ, Xia L1, Zhao Q1, Yu H2, Yang Z3. Correlations of PD-L1 gene polymorphisms with susceptibility and prognosis in hepatocellular carcinoma in a Chinese Han population. *Gene.* 2018; 674: 188 - 194.

12. Bộ Y tế. Quyết định về việc ban hành hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh viêm gan virus B. 2019;

13. Bộ Y tế Việt Nam. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị Ung thư tế bào gan nguyên phát 2012;

14. M Mühlbauer, M Fleck, T Weiss, et al. PD-L1 is induced in hepatocytes by viral

infection and by interferon-alpha and -gamma and mediates T cell apoptosis. *J Hepatol.* 2006; 45: 520 – 528. Doi: 10.1055/s-2006-931751

15. Iwai Y TS, Ikegawa M, Okazaki T, Honjo T. PD-1 inhibits antiviral immunity at the effector phase in the liver. *J Exp Med.* 2003; 198: 39 – 50.

16. Rehermann B. Pathogenesis of chronic viral hepatitis: differential roles of T cells and NK cells. *Nat Med.* 2013; 19(7): 859 - 68.

17. Wang W SJ, Li F et al. A frequent somatic mutation in CD274 3'-UTR leads to protein over-expression in gastric cancer by disrupting miR-570 binding. *Hum Mutat.* 2012; 33: 480 – 484.

18. Wang W LF, Mao Y et al. A miR-570 binding site polymorphism in the B7-H1 gene is associated with the risk of gastric adenocarcinoma. *Hum Genet.* 2013; 132: 641 – 648.

19. Matoulkova E ME, Vojtesek B, Hrstka R. The role of the 3'untranslated region in post-transcriptional regulation of protein expression in mammalian cells. *RNA Biol.* 2012; 9: 563 - 76.

## Summary

### INVESTIGATION OF PD-L1 RS4143815 POLYMORPHISM AND SERUM PD-L1 LEVELS IN PATIENTS WITH CHRONIC HBV INFECTION

The study was conducted to investigate the polymorphism of PD-L1 *rs4143815* by using tetra-primer-ARMS technique and protein PD-L1 levels were analyzed by Elisa in patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection and healthy controls. The study participants included 127 chronic HBV patients, 157 hepatocellular carcinoma (HCC) patients, and 240 healthy controls. Results showed that there was no significant difference in genotype frequencies between HBV patients and healthy controlled group, and between CHB group and HCC group. Chronic HBV patients had higher PD-L1 level than healthy patients, and PD-L1 level correlates with clinical features and progress of disease in chronic hepatitis B virus infection.

**Keywords:** HBV, Chronic hepatitis B virus, Hepatocellular carcinoma, PD-L1, *rs4143815*.