

O-HP09: TẠO VÀ ĐÁNH GIÁ HOẠT TÍNH ỨC CHẾ TNF- α CỦA PROTEIN TÁI TỔ HỢP THỤ THỂ TNF- α GẮN KẾT VÙNG Fc IgG1

Nguyễn Thị Thanh Thảo, Tạ Hương Giang, Lê Thị Thu Lệ, Võ Nguyễn Thanh Thảo, Phạm Thị Kim Trâm, Nguyễn Đăng Quân*

Trung tâm Công nghệ sinh học Thành phố Hồ Chí Minh

TÓM TẮT

TNF- α (Tumor necrosis factor alpha, nhân tố hoại tử khối u alpha) đóng vai trò quan trọng trong hệ miễn dịch của cơ thể. Hoạt động bất thường và sự biểu hiện vượt mức của TNF- α là một trong những nguyên nhân gây nên các bệnh dị ứng và tự miễn. TNF- α là một trong những phân tử đích tiềm năng trong việc điều trị các bệnh trên theo hướng ức chế hoạt động con đường tín hiệu cảm ứng bởi TNF- α . Mục tiêu của nghiên cứu này là tạo và đánh giá hoạt tính ức chế TNF- α của thụ thể TNF- α người gắn kết với vùng Fc IgG1 (TNFR-Fc) thu nhận từ hệ thống tế bào CHO-DG44. Phân tích sơ bộ đặc điểm cấu trúc cho thấy TNFR-Fc được biểu hiện dạng dimer và có mức độ glycosyl hóa thấp. Protein TNFR-Fc có khả năng tương tác với phối tử của nó, TNF- α , với hằng số phân ly K_d $0.25 \pm 0.03 \mu\text{M}$. Các thử nghiệm xa hơn về hoạt tính cho thấy, protein tái tổ hợp TNFR-Fc thu được từ dòng đơn CHO-DG44 có khả năng trung hòa hoạt tính gây độc tế bào và ức chế quá trình apoptosis cảm ứng con đường tín hiệu p53 kích thích bởi TNF- α trên mô hình tế bào *in vitro*. So sánh với biệt dược Etanercept, sản phẩm thương mại đã được FDA chấp thuận điều trị các bệnh tự miễn trên người, protein tái tổ hợp TNFR-Fc có hoạt tính tương đương với biệt dược thương mại này. Kết quả thử nghiệm thu được cho thấy, TNFR-Fc có tiềm năng phát triển thành chế phẩm sinh học hướng tới trị liệu các bệnh tự miễn và dị ứng.

Từ khóa: Apoptosis, CHO-DG44, Etanercept, hoạt tính gây độc tế bào, TNF- α , TNFR-Fc.

GENERATION AND CHARACTERIZATION SOLUBLE TNF- α RECEPTOR FUSED WITH IgG1 Fc DOMAIN

Nguyen Thi Thanh Thao, Ta Huong Giang, Le Thi Thu Le, Vo Nguyen Thanh Thao, Pham Thi Kim Tram, Nguyen Dang Quan*

Biotechnology Center of Ho Chi Minh City

SUMMARY

TNF- α (Tumor necrosis factor alpha) plays an important role in the human immune system. However, abnormal activity and overexpression of TNF- α is one of the causes of allergic and autoimmune diseases. Inhibiting the activity of this molecule is one of the novel pathology for these diseases. The objective of study was to generate and evaluate biological activity of TNFR-Fc, construct of fusions a extracellular part TNF- α receptor (p75) and a Fc fragment of human immunoglobulin G1 (TNFR-Fc) expressed from the CHO-DG44 cell system. Preliminary analysis of the structural characteristics showed that TNFR-Fc is a low- glycosylated protein and perhaps in dimeric form. The recombinant protein TNFR-Fc is capable of interacting with its ligand TNF- α with a dissociation constant K_d $0.25 \pm 0.03 \mu\text{M}$. We also demonstrated that the recombinant protein TNFR-Fc expressed from CHO-DG44 was able to neutralize TNF- α - induced cytotoxic activity and inhibit p53-related apoptosis *in vitro*. Compared to Etanercept, a commercial product approved by the FDA to treat human autoimmune diseases, the recombinant protein TNFR-Fc has bioequivalence to the commercial drug. These data collectively suggested that TNFR-Fc potentially block TNF- α , that could be a novel therapeutic strategy for cytokine-driven diseases.

Keywords: Apoptosis, CHO-DG44, Etanercept, cytotoxicity, TNF- α , TNFR-Fc.

* Author for correspondence: Tel: 84-90 8910 688; Email: ndquan.snn@tphcm.gov.vn, quanng2009@gmail.com