

TRÍCH YẾU LUẬN ÁN

1. GIỚI THIỆU

Tên tác giả: NGUYỄN THỊ THU

Tên luận án: Nghiên cứu thành phần hóa học và hoạt tính kháng ung thư *in vitro* của loài Nghệ đắng (*Curcuma zedoaroides* Chaveer. & Tanee), họ Gừng (Zingiberaceae).

Chuyên ngành: Dược liệu - Dược học cổ truyền

Mã số: 9720206

Họ và tên cán bộ hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. Đỗ Thị Hà

2. PGS.TS. Nguyễn Hoàng Tuấn

Cơ sở đào tạo: Viện Dược liệu

2. NỘI DUNG TÓM TẮT

2.1. Mục tiêu của luận án

- + Xác định được thành phần, hàm lượng của tinh dầu và một số thành phần trong cao chiết có hoạt tính kháng ung thư *in vitro* của loài Nghệ đắng.
- + Sàng lọc được hoạt tính gây độc trên một số dòng tế bào ung thư *in vitro* của tinh dầu, cao chiết, chất phân lập để từ đó đánh giá ảnh hưởng của chất tiềm năng trên biểu hiện một số protein liên quan.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Nghiên cứu về hóa học

- + Tinh dầu trong dược liệu được định lượng bằng phương pháp cất kéo hơi nước theo Phụ lục 12.7 của Dược điển Việt Nam V.
- + Xác định thành phần của tinh dầu bằng GC-MS.
- + Chiết xuất cao toàn phần trong dược liệu bằng phương pháp chiết ngâm với ethanol 70% và chiết cao phân đoạn bằng phương pháp chiết lỏng - lỏng.
- + Phân lập các chất bằng sắc ký cột, theo dõi các phân đoạn bằng sắc ký lớp mỏng. Phát hiện chất bằng cách phun dung dịch H₂SO₄ 10% trong ethanol 96% và hơi nóng, soi dưới đèn tử ngoại ở hai bước sóng 254 nm và 365 nm.
- + Xác định cấu trúc các hợp chất dựa trên các phương pháp phổ: phổ khối lượng (ESI-MS), phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) và phổ CD, kết hợp so sánh tài liệu tham khảo.
- + Xác định các thành phần bay hơi trong cao *n*-hexan bằng GC-MS.
- + Định lượng một số hợp chất trong thân rễ và phần trên mặt đất bằng phương pháp HPLC-DAD.

2.2.2. Nghiên cứu về hoạt tính kháng ung thư

- + Sàng lọc hoạt tính gây độc tế bào ung thư *in vitro* bằng phương pháp MTT và SRB.
- + Nghiên cứu trên biểu hiện của một protein của các chất tiềm năng bằng phương pháp Western blot.
- + Nghiên cứu mối tương quan giữa cấu trúc và hoạt tính kháng ung thư bằng phương pháp docking phân tử.

2.3. Kết quả chính và kết luận

2.3.1. Về hóa học

- + Đã xác định hàm lượng và các thành phần chính có trong tinh dầu của thân rễ (**EOR**), thân giả (**EOPS**) và lá (**EOL**) cây Nghệ đắng:
 - Tinh dầu thân rễ (0,84%) có 46 thành phần trong đó sesquiterpen oxy hóa là nhóm chính. Các thành phần có hàm lượng > 4% bao gồm curdion, widdrol và *trans*- β -elemenon.
 - Tinh dầu thân giả (0,10%) có 47 thành phần, chủ yếu là sesquiterpen oxy hóa. Các thành phần > 5% gồm curzeren, *trans*- β -elemenon, curdion, β -elemen, (*E*)- β -farnesen epoxid và humulen.
 - Tinh dầu lá (0,38%) chứa 48 thành phần trong đó chủ yếu là sesquiterpen oxy hóa. Các thành phần có hàm lượng > 4% bao gồm curdion, 1,8-cineol, camphor, *trans*- β -elemenon, (*E*)- β -farnesen epoxid và curzeren.
- + Đã phân lập và xác định được cấu trúc của 14 hợp chất từ Nghệ đắng, bao gồm: Phaeocaulisin E (**R1**), (1*R*,4*S*,5*S*,10*R*)-zedoarondiol (**R2**), (1*S*,4*S*,5*S*,10*R*)-zedoarondiol (**R3**), isoprocurcumenol (**R4**), neoprocurcumenol (**R5**), procurcumenol (**R6**), 1-*epi*-procurcumenol (**R7**), aerugidiol (**R8**), curcumenol (**R9**), curcumenon (**R10**), curcuminol E (**R11**), zerumin A (**R12**), curdion (**AP1**) và β -sitosterol (**AP2**).
- + Đã xác định được các thành phần bay hơi trong cao *n*-hexan thân rễ (**RH**) và phần trên mặt đất (**APH**) của Nghệ đắng:
 - Đối với cao **RH**: Đã xác định 16 thành phần, trong đó, curdion, ambrial, curcumenon, procurcumenol và (*E*)-labda-8(17),12-dien-15,16-dial có hàm lượng cao.

- Đối với cao **APH**: Đã xác định được 11 thành phần, trong đó curcudion và curcumenon chiếm hàm lượng lớn.
- + Hàm lượng (1*R*,4*S*,5*S*,10*R*)-zedoarondiol (**R2**) trong mẫu Nghệ đắng khảo sát dao động từ 0,017 – 0,071% và hàm lượng curdion (**API1**) đạt trong khoảng từ 0,322 – 0,502%.

2.3.2. Về hoạt tính kháng ung thư

- Tinh dầu thân rễ (**EOR**, IC₅₀: 23,14 - 83,67 µg/mL) và tinh dầu lá (**EOL**, IC₅₀: 43,88 - 81,32 µg/mL) thể hiện hoạt tính gây độc tế bào ung thư *in vitro* yếu.
- Cao *n*-hexan thân rễ Nghệ đắng (**RH**, IC₅₀: 5,43 - 11,96 µg/mL) thể hiện hoạt tính gây độc tế bào ung thư *in vitro* mạnh nhất, trong khi, các cao EtOAc (**RE**, IC₅₀: 7,61 - 11,96 µg/mL) và cao nước (**RW**, IC₅₀: 7,53 - 11,88 µg/mL) thể hiện hoạt tính gần tương đương nhau. Ngược lại, cao *n*-hexan của phần trên mặt đất (**APH**, IC₅₀: 49,76 - 86,30 µg/mL) có hoạt tính yếu hơn.
- 10 hợp chất (**R1-R9**, **R11** và **R12**) đều thể hiện hoạt tính gây độc tế bào *in vitro* mạnh nhất trên dòng tế bào A549 (IC₅₀ 3,13 - 13,54 µM). Ngoài ra, **R2** (IC₅₀ 3,64 - 11,91 µM), **R8** (IC₅₀ 7,22 - 12,03 µM) và **R11** (IC₅₀ 3,13 - 10,98 µM) thể hiện hoạt tính mạnh hơn.
- Hợp chất **R8** (aerugidiol,) làm tăng biểu hiện của các protein p53 và p21. Tác dụng trên p53 tăng theo nồng độ thử nghiệm (0,3 - 1 µM). Ngoài ra, hợp chất này cũng thể hiện ái lực liên kết mạnh trên cả EGFR ($\Delta G = -7,209$ kcal/mol) và HER2 ($\Delta G = -8,613$ kcal/mol).

Hà Nội, ngày 29 tháng 10 năm 2024

TẬP THỂ CÁN BỘ HƯỚNG DẪN

NGHIÊN CỨU SINH

PGS.TS. Đỗ Thị Hà

Nguyễn Thị Thu

PGS.TS. Nguyễn Hoàng Tuấn