

ỨC CHẾ SỰ TĂNG SINH VÀ TĂNG KIỂU HÌNH APOPTOSIS Ở TẾ BÀO UNG THƯ GAN VÀ UNG THƯ VÚ BẰNG DỊCH CHIẾT METHANOL TỪ LÁ CÂY ĐÌA ĐỤM (*Heliciopsis lobata* (Merr.) Sleum)

Nguyễn Phú Hùng*, Phạm Thị Quỳnh, Nguyễn Hoài Hương, Vũ Thị Ngọc Dương, Ngô Thu Hà,
Nguyễn Thị Hương, Lê Thị Thanh Hương

Trường Đại học Khoa học, Đại học Thái Nguyên, Tân Thịnh, Tp. Thái Nguyên, Thái Nguyên, Việt Nam

* Tác giả liên hệ Nguyễn Phú Hùng <hungnguyenphu@tnus.edu.vn>
(Ngày nhận bài: 15-07-2020; Ngày chấp nhận đăng: 03-09-2020)

Tóm tắt. Cây Đìa đụm (*Heliciopsis lobata* (Merr.) Sleum) có nhiều tác dụng trong điều trị bệnh và được sử dụng rộng rãi trong các bài thuốc y học cổ truyền của người dân tộc thiểu số. Trong nghiên cứu này, dịch chiết methanol từ lá của cây Đìa đụm được sử dụng để đánh giá khả năng ức chế các tế bào ung thư vú và ung thư gan bằng phương pháp sàng lọc MTT, phân tích hình thái tế bào và hình thái kiểu nhân apoptosis bằng thuốc nhuộm nhân tế bào DAPI. Kết quả cho thấy dịch chiết methanol của lá cây Đìa đụm đã ức chế sự tăng sinh tế bào ung thư gan dòng HepG2 và ung thư vú dòng MCF7 với giá trị IC₅₀ tương ứng là 0,084 mg/mL và 0,812 mg/mL. Dịch chiết này cảm ứng quá trình apoptosis đối với dòng tế bào HepG2 mạnh hơn so với dòng tế bào MCF7, và như vậy có tiềm năng chống lại sự tăng sinh của các tế bào ung thư gan.

Từ khóa: apoptosis, *Heliciopsis lobata*, tăng sinh tế bào, ung thư gan, ung thư vú

Inhibition of cell proliferation and enhancement of apoptosis of liver and breast cancer cells by methanol extract of *Heliciopsis lobata* leaves

Nguyen Phu Hung*, Pham Thi Quynh, Nguyen Hoai Huong, Vu Thi Ngoc Duong, Ngo Thu Ha,
Nguyen Thi Huong, Le Thi Thanh Huong

University of Sciences, Thai Nguyen University, Tan Thinh, Thai Nguyen City, Thai Nguyen, Vietnam

* Correspondence to Nguyen Phu Hung <hungnguyenphu@tnus.edu.vn>
(Received: 15 July 2020; Accepted: 03 September 2020)

Abstract. *Heliciopsis lobata* is effective in the treatment of diseases and is used in the traditional medicine of ethnic minorities. In this study, the methanol extract of the leaves of *Heliciopsis lobata* is used to assess its ability to inhibit cell growth of breast and liver cancer cells by using the MTT assay, cell morphology, and apoptotic morphology by DAPI staining. The results show that this extract inhibits the proliferation of HepG2 and MCF7 cell lines with IC₅₀ values of 0.084 mg/mL and 0.812 mg/mL, respectively. The extract induces apoptosis in HepG2 cells more strongly than in MCF7 cells; and therefore, it is potent to inhibit the proliferation of liver cancer cells.

Keywords: apoptosis, *Heliciopsis lobata*, cell proliferation, liver cancer, breast cancer

1 Mở đầu

Ung thư là một trong những thách thức lớn nhất hiện nay đối với nhân loại. Theo thống kê của Tổ chức Y tế thế giới, chỉ tính riêng năm 2018, ước tính Việt Nam có khoảng 165 nghìn trường hợp mắc mới và khoảng 115 nghìn trường hợp tử vong vì ung thư [1]. Nghiên cứu, phát triển các thuốc chống ung thư hiện nay đang được quan tâm đặc biệt ở nhiều quốc gia khác nhau trên thế giới. Việc nghiên cứu và sử dụng thảo dược và phát triển thành thuốc chống ung thư đang được một số quốc gia giàu tài nguyên thực vật đặc biệt chú trọng, trong đó có Việt Nam [2].

Cây Địa đum có tên khoa học là *Heliciopsis lobata* (Merr.) Sleum, thuộc họ Proteaceae (Chẹo thui), mọc tự nhiên trong rừng ở các tỉnh Bắc Kạn, Vĩnh Phúc, Ninh Bình, Lạng Sơn, Quảng Ninh, Thái Nguyên và một số tỉnh miền núi phía Bắc. Cây Địa đum được sử dụng rộng rãi trong các bài thuốc y học cổ truyền của người dân tộc thiểu số trong vùng có sự phân bố của cây. Theo kinh nghiệm dân gian, cây Địa đum có tác dụng lợi tiểu, chống viêm, dùng trong các trường hợp viêm gan do virus, vàng da, mắt vàng. Địa đum cũng được dùng để chữa bệnh thấp khớp, lao hạch, nấu nước tắm cho phụ nữ sau sinh để cho khỏe người và chống đau nhức. Trong một nghiên cứu gần đây, Li và cs. đã phân lập được 7 hợp chất có trong lá cây Địa đum gồm myricetin, myricitrin, syringetin-3-O-beta-D-glucopyranoside, hydroquinone, D-1-O-methylmyo-inositol, medioresinol và beta-sitosterol [3]. Mặc dù, khả năng kháng ung thư của các hợp chất tách ra từ cây Địa đum chưa được nghiên cứu, nhưng trước đó, một trong số những hợp chất này là myricetin đã được chứng minh là có tính chất chống oxy hóa, bảo vệ tế bào, kháng virus và kháng khuẩn. Myricetin có tác dụng đáng kể trong khả năng chống lại các bệnh ung thư khác nhau, bao gồm ung thư vú, ung thư buồng trứng, ung thư dạ dày, ung thư da, ung thư biểu mô nhau thai và ung thư gan [4]. Một vài nghiên cứu khác đã tiến hành

phân lập các hợp chất glycozit chứa phenol từ dịch chiết lá cây Địa đum, trong đó có hợp chất arbutin. Chất này có nhiều tác dụng chống oxy hóa và tăng cường biệt hóa tế bào. Một số dẫn xuất của arbutin cũng có tác dụng gây độc cho tế bào ung thư vú [5]. Để khảo sát tiềm năng chống ung thư của cây Địa đum làm cơ sở cho các nghiên cứu xa hơn về phát triển thuốc chống ung thư, chúng tôi tiến hành đánh giá khả năng ức chế tế bào ung thư vú và ung thư gan của dịch chiết methanol từ lá của loại cây này.

2 Vật liệu và phương pháp

2.1 Môi trường và các hóa chất sử dụng trong nuôi cấy và phân tích tế bào

Môi trường RMPI 1640 và huyết thanh bào thai bò FBS (fetal bovine serum) được sử dụng trong nuôi cấy do Invitrogen, Mỹ, cung cấp. Dung dịch đệm PBS (phosphate-buffered saline), thuốc thử MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide), thuốc nhuộm nhân DAPI (4',6-diamidino-2-phenylindole dihydrochloride), thuốc nhuộm nhân PI (propidium iodide) và kháng sinh P/S (penicilin/treptomycin) đều do Thermo Fisher, Mỹ, cung cấp.

2.2 Thu mẫu và chiết dịch từ lá bằng methanol

Lá cây Địa đum (Hình 1) được thu hái tại xã Phú Thượng, huyện Võ Nhai, tỉnh Thái Nguyên (tọa độ N20°45'18,9"; E105°05'44,5"), vào tháng 2 năm 2020 ở dạng lá nguyên vẹn không sâu bệnh. Lá được rửa sạch bằng nước cất, sấy khô ở 50 °C trong 48 h và nghiền thành bột mịn trước khi tiến hành thu dịch chiết với methanol.

Dịch chiết của lá cây Địa đum được thu bằng cách cho 10 gam bột lá vào 20 mL methanol (95%, Sigma Aldrick, Pháp) trong ống falcon và lắc qua đêm ở tốc độ 200 vòng/phút. Lọc dung dịch chứa methanol và bột lá qua giấy lọc Whatman, thu dịch lọc trong các ống falcon thể tích 50 mL. Cho bay hơi



Hình 1. Cây Địa đum (*Helicopsis lobata*) mọc ngoài tự nhiên (trái); lá đã nghiền nhỏ bằng cối chày sứ và được chiết trong ống Falcon thể tích 50 mL; cao chiết lưu trữ trong ống Eppendorf (phải)

hoàn toàn ở 37 °C; sau đó cân và hòa tan hoàn toàn cao chiết trong dung dịch DMSO (Sigma Aldrick, France) nồng độ gốc 200 mg/mL. Dung dịch chứa cao chiết được sử dụng để đánh giá tác động trên dòng tế bào MCF7 và HepG2.

2.3 Nuôi cấy tế bào ung thư

Tế bào ung thư gan HepG2 và tế bào ung thư vú MCF7 do phòng thí nghiệm Inserm U1053 – Viện Sức khỏe và Nghiên cứu y học Quốc gia Pháp cung cấp, được nuôi cấy trong môi trường RPMI 1640 có bổ sung kháng sinh P/S và 10% huyết thanh bào thai bò (FBS) trên đĩa 96 giếng với mật độ ban đầu 5.10^3 tế bào/giếng. Sau 24 h nuôi cấy, tiến hành xử lý tế bào với dịch chiết methanol từ lá cây Địa đum theo các bước như sau: Loại bỏ môi trường nuôi cấy cũ; rửa bề mặt đĩa nuôi cấy với PBS 1X; bổ sung môi trường nuôi cấy mới chứa dịch chiết methanol có nồng độ lần lượt là 0, 0,1, 0,2, 0,5, 1 và 2 mg/mL. Giếng đối chứng (0 mg/mL) được bổ sung một lượng DMSO tương đương với lượng DMSO trong dịch chiết dùng để xử lý tế bào. Tế bào được nuôi cấy ở điều kiện 37 °C, 5% CO₂, độ ẩm 95%; quan sát và đánh giá kiểu hình tế bào bằng kính hiển vi soi ngược (NIKON, Ts2) sau 48 h.

2.4 Phân tích tăng sinh tế bào bằng sàng lọc MTT

Các tế bào được xử lý với dịch chiết methanol từ lá cây Địa đum và nuôi cấy ở 37 °C,

5% CO₂ và độ ẩm 95%. Sau 48 h xử lý, tiến hành phân tích sự tăng sinh tế bào bằng phương pháp MTT theo các bước gồm: Loại bỏ hoàn toàn môi trường nuôi cấy cũ, bổ sung 100 μL môi trường nuôi cấy mới chứa 10% MTT nồng độ 5 mg/mL và ủ đĩa nuôi cấy ở 37 °C trong 4 h, tránh ánh sáng; loại bỏ môi trường nuôi cấy chứa 10% MTT và bổ sung 100 μL DMSO/giếng; đo mật độ quang ở bước sóng 570 nm trên máy quang phổ (Multiskan Sky của Thermo). Mỗi nồng độ lặp lại 5 giếng cho mỗi thí nghiệm. Tỷ lệ tăng sinh của tế bào được tính theo công thức:

$$\% \text{ tăng sinh tế bào} = (\text{OD mẫu xử lý} / \text{OD đối chứng}) \times 100$$

Giá trị IC₅₀ của mỗi dòng tế bào được tính dựa trên độ hấp thụ OD bằng phần mềm chuyên dụng GraphPad Prism 5.0, theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Phân tích thống kê bằng kiểm định Mann-Wishney.

2.5 Phân tích sự biến đổi kiểu nhân của tế bào

Tế bào được nuôi cấy trên đĩa 96 giếng với môi trường RPMI. Sau 48 h xử lý với dịch chiết methanol của cây Địa đum, tế bào sẽ được rửa 2 lần bằng đệm PBS 1X. Tiếp theo tế bào được cố định bằng dung dịch ethanol 95% trong 10 phút. Tế bào được rửa lại 2 lần bằng dung dịch đệm PBS 1X. Tiếp theo, bổ sung vào mỗi giếng 100 μL dung dịch nhuộm nhân tế bào DAPI (10 μg/mL) trong 5 phút. Tế bào được soi trên kính hiển vi huỳnh quang

Nilkon T2U ở độ phóng đại 200 lần ở kính lọc sắc dành cho kênh màu DAPI. Đặc điểm để nhận diện kiểu hình nhân của tế bào apoptosis có hiện tượng phân mảnh hoặc co nhỏ bắt màu đậm (cường độ phát quang mạnh) với thuốc nhuộm DAPI so với kích thước nhân to, cường độ bắt màu vừa phải và đồng đều với thuốc nhuộm DAPI.

2.6 Phân tích apoptosis bằng Flow cytometry và hình thái nhân tế bào

Phân tích apoptosis của tế bào được thực hiện theo phương pháp của Riccardi và Nicoletti [6]. Cụ thể như sau: 2×10^5 tế bào được nuôi cấy trên đĩa loại 12 giếng. Sau 24 h, tế bào được xử lý bằng môi trường nuôi cấy chứa dịch chiết methanol từ cây Địa đum ở các nồng độ khác nhau (0,1, 0,5 và 2 mg/mL). Các giếng đối chứng không được xử lý với dịch chiết và được thay thế bằng lượng DMSO tương đương với lượng DMSO đã dùng để pha loãng dịch chiết. Tế bào được nuôi cấy trong 48 h trong ở 37 °C và 5% CO₂. Tiếp theo, các tế bào được thu nhận bằng cách xử lý với trypsin/EDTA và ly tâm 1.300 vòng/phút trong 3 phút. Sau đó, tế bào được nhuộm với dung dịch fluorochrom (0,1% sodium citrate (wt/v); 0,1% Triton X-100 (v/v), 50 mg/L propidium iodide (PI)) trong thời gian 2 h ở 4 °C trước khi phân tích bằng hệ thống dòng tế bào BD-Accuri C6-Plus. Dữ liệu thu được sẽ được phân tích bằng phần mềm chuyên dụng kèm theo máy.

3 Kết quả và thảo luận

3.1 Ảnh hưởng của nồng độ dịch chiết lên sự tăng sinh tế bào

Dịch chiết methanol từ lá của cây Địa đum được pha loãng trong môi trường nuôi cấy theo các nồng độ khác nhau từ 0,1 đến 2 mg/mL để đánh giá ảnh hưởng của nó lên sự tăng sinh của tế bào ung thư gan HepG2 và tế bào ung thư vú MCF7. Sau 48 h nuôi cấy, tốc độ tăng sinh của tế bào có sự khác biệt rất rõ rệt giữa các mẫu được xử lý với dịch

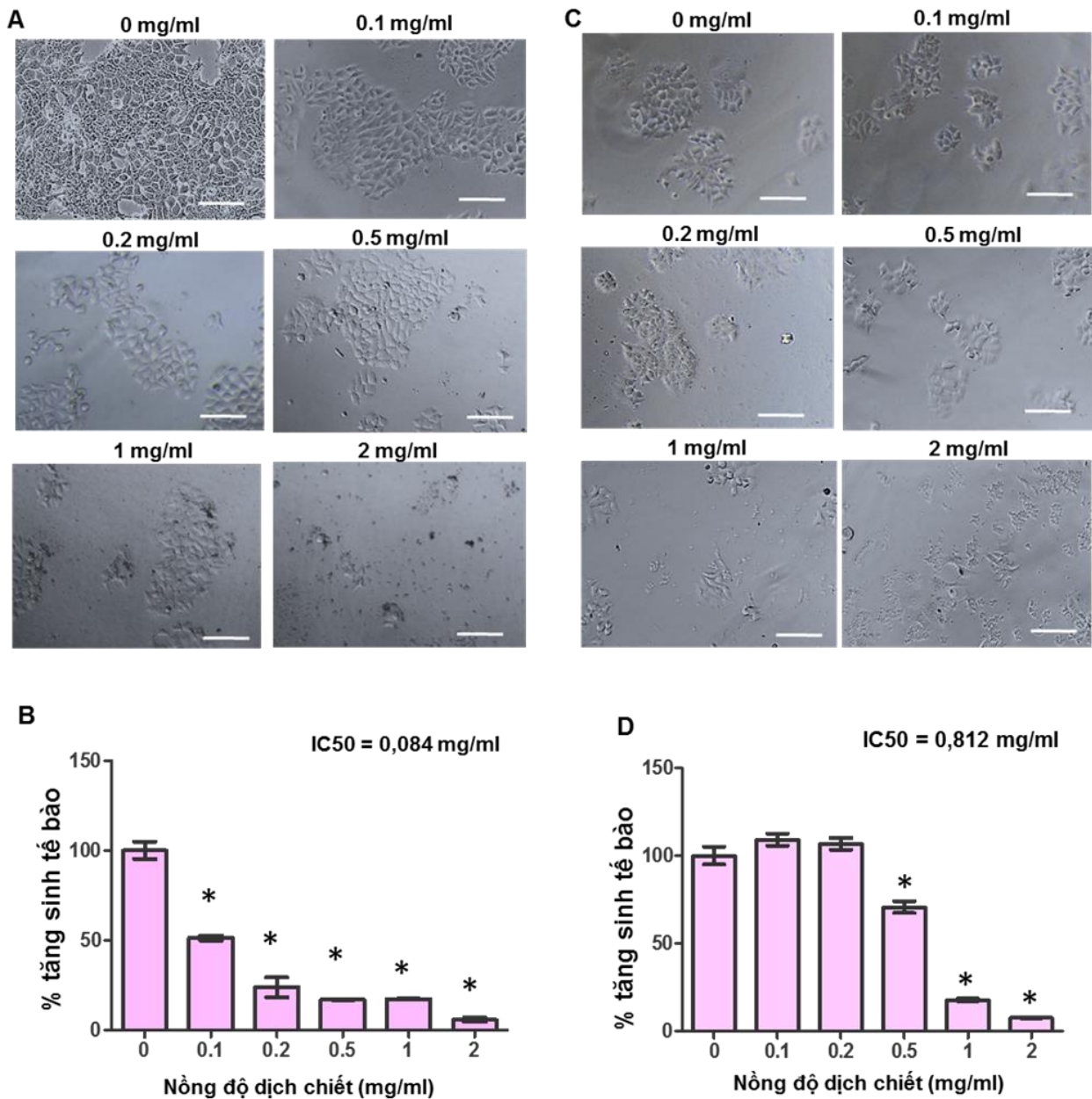
chiết so với mẫu đối chứng (Hình 2). Đối với dòng tế bào HepG2, dịch chiết methanol từ lá đã có khả năng ức chế mạnh sự tăng sinh tế bào ngay ở nồng độ 0,1 mg/mL (Hình 2A và Hình 2B). Mật độ tế bào đã giảm rõ rệt so với đối chứng. Sự tăng lên của nồng độ dịch chiết từ 0,2 đến 2 mg/mL đã tăng cường ảnh hưởng ức chế sự tăng sinh đối với các tế bào ung thư này. Sự tăng lên của nồng độ dịch chiết đã cho thấy có sự xuất hiện các tế bào có sự thay đổi về kiểu hình đặc trưng cho những tế bào chết. Đối với dòng tế bào ung thư gan HepG2, tỷ lệ tăng sinh tế bào đã giảm xấp xỉ 50% so với đối chứng (Hình 2B) ngay ở nồng độ 0,1 mg/mL và mức độ tăng sinh giảm mạnh khi nồng độ dịch chiết tăng lên. Giá trị IC₅₀ đối với dòng HepG2 là 0,084 mg/mL (Hình 2B).

Đối với dòng tế bào MCF7, ảnh hưởng của dịch chiết methanol từ lá của cây Địa đum chỉ thể hiện ở nồng độ từ 0,5 mg/mL trở lên. Ở các nồng độ thấp hơn (0,1–0,2 mg/mL), đã không tìm thấy sự khác biệt về tốc độ tăng sinh của tế bào giữa mẫu xử lý và mẫu đối chứng (Hình 2C). Giá trị IC₅₀ đối với dòng MCF7 là 0,812 mg/mL (Hình 2D).

Một nghiên cứu trước đó của Wei-Yan và cs. đã cho thấy năm trong số bảy hợp chất mới thuộc nhóm arbutin tách chiết và tinh chế từ cây Địa đum đều có ảnh hưởng ức chế sự tăng tế bào ung thư biểu mô dạ dày MGC-803 với giá trị IC₅₀ > 0,05 mg/mL; hai chất tinh khiết còn lại đều có giá trị IC₅₀ thấp (0,011–0,045 mg/mL) [7]. Bên cạnh đó, một nghiên cứu khác cũng cho thấy rằng một số hợp chất trong nhóm arbutin từ cây Địa đum cũng có tác dụng kìm hãm sự xâm lấn của tế bào MGC-803 [3]. Mặc dù đã có những nghiên cứu phân lập và tinh chế được một số hợp chất khác nhau có tiềm năng ức chế ung thư từ lá của cây Địa đum như nhóm glycozit chứa phenol [8], nhưng các dữ liệu về thử nghiệm hoạt tính sinh học của các hợp chất này sau tách chiết còn rất hạn chế. Từ những kết quả phân tích tác động lên sự tăng sinh của dịch chiết methanol từ lá của cây Địa đum trong nghiên

cứu này, chúng tôi nhận thấy rằng Địa đum là loài thảo dược có tiềm năng ức chế sự nhân lên của tế bào ung thư, đặc biệt là tế bào ung thư gan. Nghiên cứu này của chúng tôi cho thấy rằng, tế bào ung

thư gan HepG2 nhạy cảm hơn đối với dịch chiết từ lá của cây Địa đum so với dòng tế bào ung thư vú MCF7.



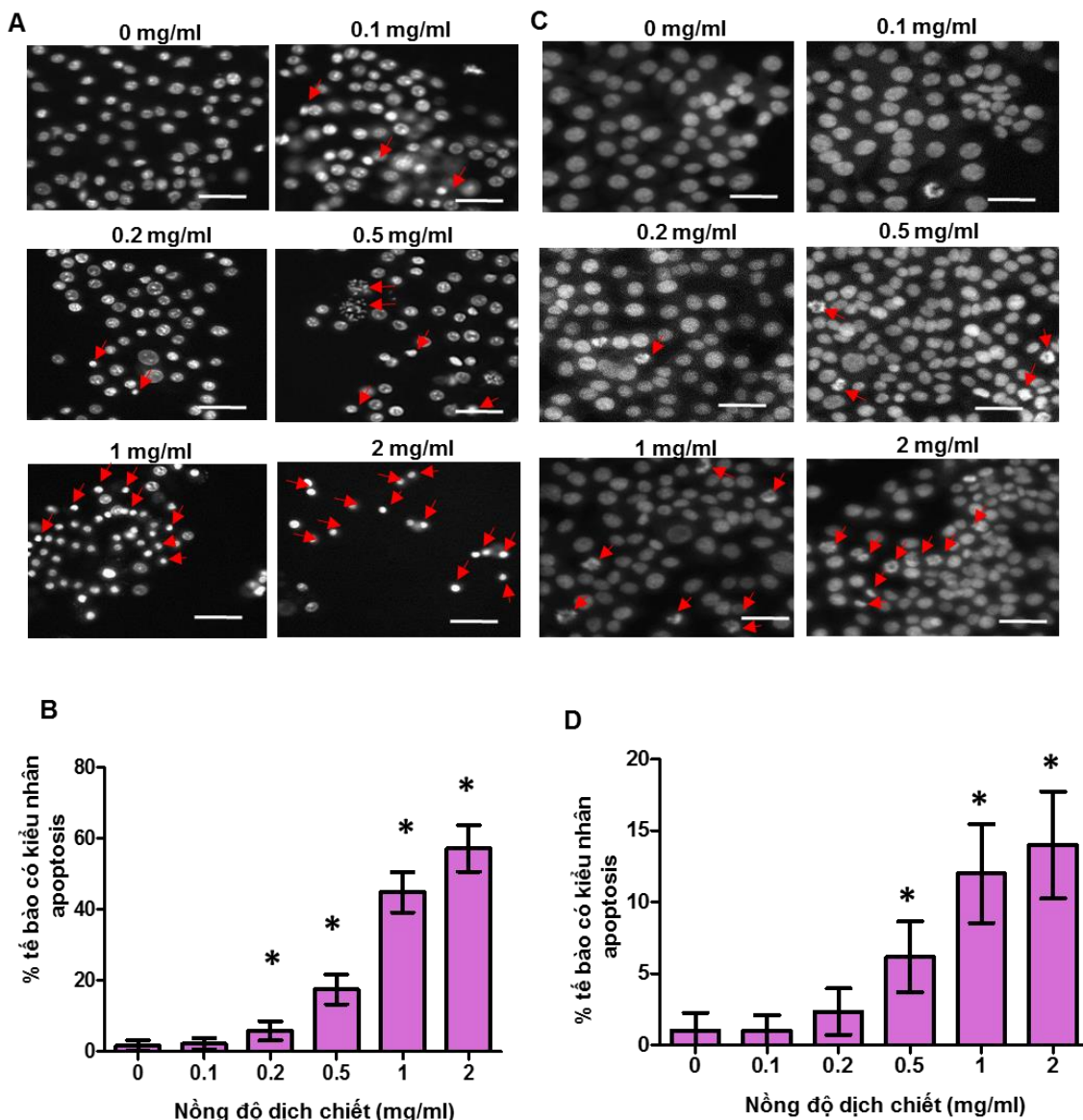
Hình 2. Ảnh hưởng ức chế của dịch chiết methanol của lá cây Địa đum lên sự tăng sinh của tế bào ung thư gan HepG2 (A, B) và tế bào ung thư vú MCF7 (C, D)

Tế bào được xử lý với dịch chiết ở các nồng độ khác nhau (0,1–2 mg/mL, đối chứng 0 mg/mL). * $p \leq 0.05$; $n = 5$; thang đo 50 μm

3.2 Ảnh hưởng của nồng độ dịch chiết lên kiểu nhân của tế bào

Để đánh giá tác động của dịch chiết methanol từ cây Địa đum lên kiểu nhân của tế bào ung thư gan HepG2 và ung thư vú MCF7, tế bào được nhuộm với thuốc nhuộm DNA trong nhân tế bào DAPI. Hình ảnh nhuộm nhân ghi nhận bằng phương pháp chụp ảnh dưới kính hiển vi huỳnh quang (Hình 3). Kết quả phân tích các tế bào

ung thư gan HepG2 khi được xử lý với dịch chiết ngay ở nồng độ 0,1–0,2 mg/mL đã cho thấy sự xuất hiện của các tế bào có nhân bắt màu đậm, kích thước rất nhỏ hoặc bị phân mảnh (Hình 3A và 3B). Đây là kiểu nhân đặc trưng cho tế bào chết apoptosis. Số lượng tế bào có kiểu nhân apoptosis tăng từ $5,8 \pm 2,6\%$ đến $57 \pm 6,6\%$ theo chiều tăng của nồng độ xử lý (0,1–2 mg/mL). Các nồng độ trên 0,5 mg/mL có ảnh hưởng rõ rệt nhất lên kiểu nhân.



Hình 3. Ảnh hưởng của dịch chiết methanol lên kiểu nhân của tế bào ung thư gan HepG2 (A, B) và tế bào ung thư vú MCF7 (C, D)

Tế bào được xử lý với dịch chiết ở các nồng độ khác nhau (0,1–2 mg/mL, đối chứng 0 mg/mL). Mũi tên chỉ các tế bào có kiểu nhân apoptosis. * $p \leq 0,05$; $n = 5$; thang đo 50 μm

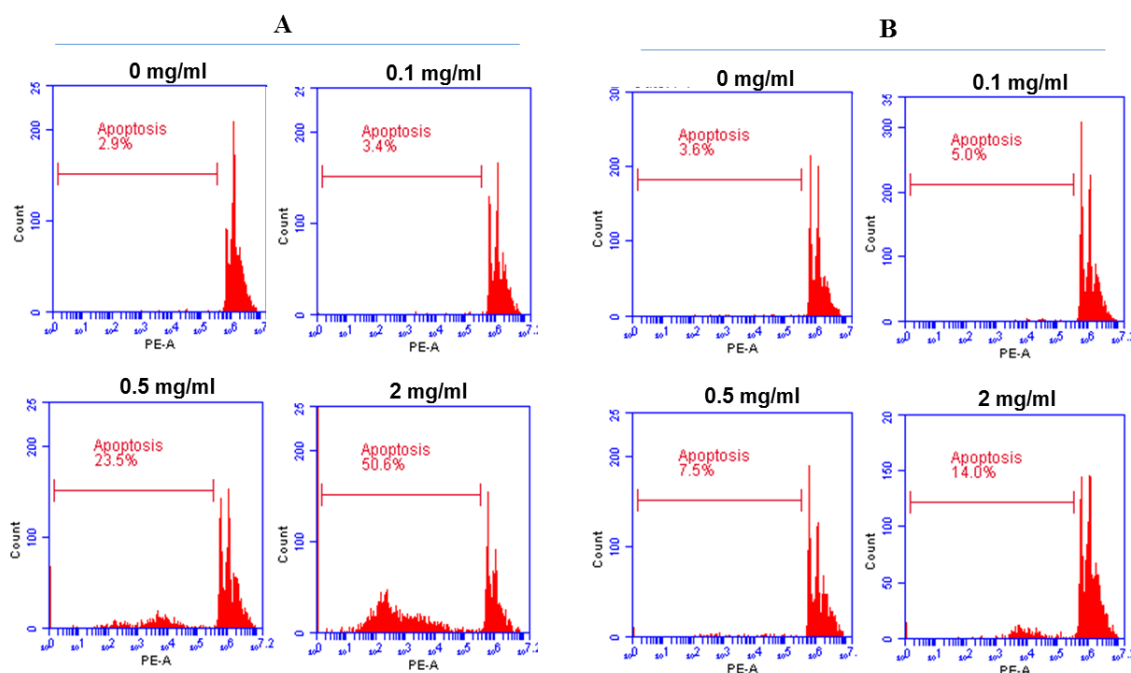
Đối với dòng tế bào ung thư vú MCF7, sự xuất hiện của các tế bào có kiểu nhân của tế bào apoptosis cũng được quan sát thấy nhưng chiếm một tỷ lệ thấp hơn (từ $2,3 \pm 1,6\%$ đến $14 \pm 3,7\%$) (Hình 3C và 3D). Dịch chiết chỉ có tác động rõ rệt lên sự xuất hiện kiểu hình nhân của tế bào apoptosis của tế bào MCF7 ở nồng độ từ 1 mg/mL trở lên. Điều này cho thấy, ở nồng độ thấp hơn, dịch chiết từ lá của cây Địa đum ít tác động lên sự tăng sinh tế bào cũng như ảnh hưởng không đáng kể lên quá trình apoptosis của tế bào ung thư vú MCF7. Như vậy, có thể thấy rằng, dịch chiết methanol từ lá của cây Địa đum đã có những ảnh hưởng khác nhau cả ở mức độ tăng sinh và hình thái nhân tế bào giữa hai dòng tế bào HepG2 và MCF7.

3.3 Ảnh hưởng của nồng độ dịch chiết lên tỷ lệ apoptosis của tế bào

Kết quả phân tích kiểu hình nhân (Hình 3) cho thấy dịch chiết từ lá của cây Địa đum làm tăng cường sự xuất hiện các tế bào có kiểu nhân điển hình của tế bào apoptosis. Để có đánh giá chính xác

hơn mức độ apoptosis tạo ra dưới tác động của dịch chiết, chúng tôi lựa chọn nồng độ đại diện gồm 0 (đối chứng), 0,1, 0,5 và 2 mg/mL để xử lý tế bào và tiến hành phân tích bằng kỹ thuật Flow cytometry. Ở nồng độ thấp (0,1 mg/mL), dịch chiết không tạo ra sự khác biệt đáng kể nào về tỷ lệ apoptosis so với đối chứng ở cả hai dòng tế bào HepG2 và MCF7 (Hình 4).

Tuy nhiên, ở nồng độ từ 0,5 mg/mL trở lên, mức độ tăng của tỷ lệ tế bào apoptosis là có sự khác biệt so với đối chứng. Cụ thể là ở dòng tế bào MCF7, tỷ lệ này là $7 \pm 2,3\%$ so với $3,2 \pm 1,2\%$. Ở dòng tế bào HepG2, tỷ lệ apoptosis tạo ra khi xử lý với dịch chiết ở nồng độ 0,5 mg/mL là $22,7 \pm 2,7\%$, so với đối chứng là $2,5 \pm 1,8\%$. Đáng chú ý, ở nồng độ cao (2 mg/mL), dịch chiết methanol từ lá của cây Địa đum đã gây apoptosis rõ rệt đối với dòng tế bào HepG2 ($50,5 \pm 3,1\%$) nhưng chỉ làm tăng nhẹ mức độ apoptosis ở dòng tế bào MCF7 với tỷ lệ $13,5 \pm 2,7\%$. Như vậy, có thể thấy rằng kết quả phân tích Flow cytometry đã cho thấy sự tương đồng về tỷ lệ apoptosis với tỷ lệ kiểu nhân apoptosis (Hình 3).



Hình 4. Tác động của dịch chiết methanol từ cây Địa đum lên tỷ lệ apoptosis ở tế bào ung thư gan HepG2 (A) và ung thư vú và MCF7 (B)

Trong các phân tích về độc học tế bào, việc xác định cơ chế tác động của thuốc hoặc các tác nhân gây độc tế bào nói chung có ý nghĩa rất quan trọng, giúp giải thích cho cách thức mà thuốc tác động lên tế bào. Apoptosis được biết đến như là cách thức mà tế bào tự chết theo chương trình [9]. Cơ chế này đảm bảo sự cân bằng của cơ thể trong quá trình phát triển, chống lại sự phát sinh ung thư. Chính vì vậy, việc tìm kiếm các tác nhân mới có khả năng nhắm đích vào các con đường tín hiệu apoptosis luôn được quan tâm trong việc phát triển các liệu pháp chống ung thư hiện nay [10]. Hiệu quả kháng ung thư của nhiều loại thảo dược khác nhau đã được nghiên cứu thông qua khả năng cảm ứng quá trình apoptosis tế bào. Điều này cho thấy rằng, các hợp chất tự nhiên có trong dịch chiết từ nhiều loại thảo dược khác nhau có khả năng can thiệp vào sự điều hòa chu kỳ của tế bào, đưa những tế bào ung thư mất kiểm soát phân chia vào chu trình chết apoptosis [11]. *Helicia nilagirica* là một loài trong cùng họ Proteaceae với cây Địa đum đã được đánh giá là có khả năng kìm hãm sự phát triển của khối u ở chuột, đồng thời thúc đẩy quá trình apoptosis của tế bào khối u [12]. Mặc dù đã được biết đến như một loại thảo dược có giá trị trong y học, đặc biệt là đối với tế bào gan qua các kinh nghiệm bản địa, nhưng tác động của dịch chiết cây Địa đum lên các tế bào ung thư nói chung và khả năng cảm ứng apoptosis nói riêng còn rất ít được nghiên cứu. Ngoài ra, nghiên cứu này cũng cho thấy rằng, dịch chiết methanol tổng thể từ lá của cây Địa đum là cơ sở để có thể tiếp tục phân tách, tinh chế, thu nhận những hợp chất tinh khiết và đánh giá hiệu quả kháng ung thư của các hợp chất này. Kết quả của nghiên cứu này của chúng tôi cho thấy rằng, dịch chiết methanol từ cây Địa đum đã thúc đẩy mạnh quá trình apoptosis như là một cơ chế dẫn tới sự kìm hãm quá trình tăng sinh đối của tế bào ung thư.

4 Kết luận

Trong nghiên cứu này, dịch chiết methanol từ lá của cây Địa đum (*Heliciopsis lobata*) đã ức chế mạnh sự tăng sinh của tế bào ung thư gan HepG2 so với tế bào ung thư vú MCF7. Dịch chiết methanol đã làm tăng sự xuất hiện các tế bào có kiểu nhân apoptosis và tỷ lệ apoptosis tăng theo chiều tăng của nồng độ dịch chiết. Tế bào ung thư gan HepG2 nhạy cảm hơn với dịch chiết methanol so với tế bào ung thư vú ở cùng nồng độ 2 mg/mL. Cây Địa đum là loài thảo dược có tiềm năng ức chế sự tăng sinh của tế bào ung thư gan.

Tài liệu tham khảo

1. 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;68(6):394-424.
2. Lichota A, Gwozdziński K. Anticancer Activity of Natural Compounds from Plant and Marine Environment. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(11):3533.
3. Li D, Liu M-S, Li Z-L, Kang S-L, Hua H-M. Studies on chemical constituents of *Heliciopsis lobata* II. *China Journal of Chinese Materia Medica*. 2008;33(4):409-511.
4. Feng J, Chen X, Wang Y, Du Y, Sun Q, Zang W, et al. Myricetin inhibits proliferation and induces apoptosis and cell cycle arrest in gastric cancer cells. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2015 06 27;408(1-2):163-170.
5. Man X, Yang L, Liu S, Yang L, Li M, Fu Q. Arbutin promotes MC3T3-E1 mouse osteoblast precursor cell proliferation and differentiation via the Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Molecular Medicine Reports*. 2019;19(6):4637-4644.
6. Riccardi C, Nicoletti I. Analysis of apoptosis by propidium iodide staining and flow cytometry. *Nature Protocols*. 2006;1(3):1458-1461.
7. Qi W-Y, Ou N, Wu X-D, Xu H-M. New arbutin derivatives from the leaves of *Heliciopsis lobata* with cytotoxicity. *Chinese Journal of Natural Medicines*. 2016;14(10):789-93.

8. He Q-Q, Liu M-S, Jin D-J, Kong L-Y. Phenolic glycosides from leaves of *Hopciopsis lobata*: Note. *Journal of Asian Natural Products Research*. 2006;8(4):373-377.
9. Elmore S. Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death. *Toxicol Pathol*. 2007;35(4):495-516.
10. Carneiro BA, El-Deiry WS. Targeting apoptosis in cancer therapy. *Clinical Oncology*. 2020;17(7):395-417. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41571-020-0341-y>
11. Safarzadeh E, Sandoghchian Shotorbani S, Baradaran B. Herbal Medicine as Inducers of Apoptosis in Cancer Treatment. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*. 2014;4(5):421-427.
12. Jagetia GC. Anticancer activity of *Helicia nilagirica* bedd in mice transplanted with Dalton's lymphoma. *International Journal of Complementary & Alternative Medicine*. 2018;11(2):112-123.