

TÁC DỤNG KHÁNG UNG THƯ CỦA CHI *UVARIA*

Lê Thị Bích Hiền, Hồ Việt Đức, Nguyễn Thị Hoài
Trường Đại học Y Dược Huế

Tóm tắt

Hiện nay, việc điều trị bệnh ung thư đang là một vấn đề thách thức lớn cho hệ thống y tế. Hầu hết các thuốc điều trị ung thư trên lâm sàng thường độc và gây ra tác dụng phụ đối với cơ thể. Vì vậy xu hướng hiện nay của khoa học là tìm kiếm, sàng lọc các hợp chất thiên nhiên có hoạt tính kháng ung thư để ứng dụng trong điều trị. Chi Bù dẻ (*Uvaria* L.) thuộc họ Na (Annonaceae) có khoảng 175 loài phân bố rộng rãi ở các vùng nhiệt đới châu Á, châu Đại Dương, châu Phi và châu Mỹ. Các nghiên cứu về thành phần hóa học và tác dụng dược lý của chi *Uvaria* cho thấy với các nhóm chất như alkaloid, flavonoid, dẫn xuất của cyclohexen, acetogenin, steroid, terpenoid... chi *Uvaria* có nhiều hoạt tính sinh học đáng lưu ý như kháng u và ung thư, kháng nấm, kháng khuẩn, chống oxy hóa... Trong đó, nổi bật là hoạt tính kháng ung thư với khả năng gây độc nhiều dòng tế bào ung thư khác nhau của các phân đoạn dịch chiết và các hợp chất tinh khiết phân lập được từ nhiều loài thuộc chi *Uvaria*. Bài báo này cung cấp một cái nhìn tổng quan về tác dụng chống ung thư của chi *Uvaria* cũng như mở ra triển vọng cho các nghiên cứu về tìm kiếm và phát triển các hợp chất mới điều trị ung thư.

Từ khóa: Kháng ung thư, *Uvaria*.

Summary

ANTICANCER EFFECT OF *UVARIA* GENUS

Le Thi Bich Hien, Ho Viet Duc, Nguyen Thi Hoai
Hue University of Medicine and Pharmacy

Nowadays, cancer treatment has been a big challenge to healthcare systems. Most of clinical anti-cancer therapies are toxic and cause adverse effects to human body. Therefore, current trend in science is seeking and screening of natural compounds which possess antineoplastic activities to utilize in treatment. *Uvaria* L. - Annonaceae includes approximately 175 species spreading over tropical areas of Asia, Australia, Africa and America. Studies on chemical compositions and pharmacological effects of *Uvaria* showed that several compound classes in this genus such as alkaloid, flavonoid, cyclohexen derivatives, acetogenin, steroid, terpenoid, etc. indicate considerable biological activities, for example anti-tumor, anti-cancer, antibacterial, antifungal, antioxidant, etc. Specifically, anti-cancer activity of fractions of extract and pure isolated compounds stands out for cytotoxicity against many cancer cell lines. This study provides an overview of anti-cancer activity of *Uvaria* and suggests a potential for further studies on seeking and developing novel anti-cancer compounds.

Key words: Anti-cancer, *Uvaria*.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sự gia tăng nhanh chóng căn bệnh ung thư đang là một sức ép lớn cho sức khỏe cộng đồng và hệ thống y tế trên toàn thế giới nói chung và Việt Nam nói riêng. Tại các nước phát triển, ung thư là nguyên nhân gây tử vong thứ hai sau tim mạch. Ước tính hàng năm trên thế giới có khoảng 10,9 triệu ca ung thư mới mắc và khoảng 6,7 triệu người chết vì ung thư. Tại Việt Nam, hàng năm có khoảng 100.000 - 150.000 trường hợp mới mắc ung thư và khoảng 70.000 người chết do ung thư [2]. Cho đến nay, ung thư vẫn là căn bệnh

hiểm nghèo và điều trị ung thư đang là thách thức lớn cho các nhà khoa học. Có nhiều phương pháp điều trị bệnh ung thư và hiện nay các thuốc điều trị dùng trên lâm sàng thường gây ra nhiều tác dụng phụ, độc với cơ thể. Vì vậy xu hướng hiện nay của khoa học là nghiên cứu, tìm kiếm các thuốc, các sản phẩm có nguồn gốc từ tự nhiên đáp ứng được với điều trị và an toàn hơn với cơ thể. Các nghiên cứu gần đây cho thấy thực vật là nguồn nguyên liệu tiềm năng có giá trị cho việc khám phá và phát triển các hợp chất mới điều trị ung thư.

- Địa chỉ liên hệ: Lê Thị Bích Hiền, email: bichhien1987@gmail.com

DOI: 10.34071/jmp.2013.6.16

- Ngày nhận bài: 7/11/2013 * Ngày đồng ý đăng: 10/12/2013 * Ngày xuất bản: 15/1/2014

Trong hệ thực vật Việt Nam, họ Na là một trong số rất ít họ được nghiên cứu khá hoàn hảo về mặt phân loại. Đây cũng là một họ có số chi và loài phong phú, đa dạng và phân bố rộng khắp ở hầu hết các địa phương trên đất nước ta. Ở họ Na chúng ta có thể gặp hầu như tất cả các dạng sống chủ yếu, chỉ trừ các cây thân cỏ và các dạng sống phụ sinh hay ký sinh. Chi Bù dẻ (*Uvaria* L.), thuộc họ Na (Annonaceae) với khoảng 175 loài phân bố rộng rãi ở các vùng nhiệt đới châu Á, châu Đại Dương, châu Phi và châu Mỹ. Ở Việt Nam, chi *Uvaria* phân bố khắp cả nước. Năm 2000, Nguyễn Tiến Bân [1] đã miêu tả 17 loài thuộc chi *Uvaria* có mặt ở Việt Nam. Các nghiên cứu về thành phần hóa học của chi *Uvaria* đã phát triển trong 2 thập kỷ qua, nghiên cứu đầu tiên được công bố vào năm 1968. Từ đó đến nay, các nghiên cứu về chi này liên tục phát triển. Trong chi này có các nhóm chất như alkaloid, flavonoid, dẫn xuất của cyclohexen, acetogenin, steroid, terpenoid, dẫn chất lacton... Trong đó acetogenin, alkaloid và dẫn xuất của cyclohexen được xem là thành phần chính mang lại nhiều tác dụng lý thú cho chi này.

Các nghiên cứu về tác dụng dược lý của chi *Uvaria* trên thế giới cho thấy chi này có nhiều hoạt tính sinh học đáng lưu ý như kháng u và ung thư, kháng nấm, kháng khuẩn, chống oxy hóa... Trong đó, nổi bật là hoạt tính kháng ung thư với khả năng gây độc nhiều dòng tế bào ung thư khác nhau của các phân đoạn dịch chiết và các hợp chất tinh khiết phân lập được từ nhiều loài thuộc chi *Uvaria*.

2. PHÂN LOẠI CÁC NHÓM UNG THƯ

Ung thư có nhiều loại khác nhau và được phân thành 4 nhóm chính là Carcinoma (nhóm ung thư biểu mô, là nhóm phổ biến nhất, bao gồm các dạng ung thư gan, dạ dày, phổi, vú, thận...), Sarcoma (nhóm ung thư của các tế bào thuộc hệ thống chống đỡ của cơ thể như xương, sụn), Lymphoma (nhóm ung thư bạch huyết như ung thư tuyến tụy, lách...) và Leukemia (nhóm ung thư tế bào máu bao gồm các dạng ung thư bạch cầu) [2]. Cho đến nay theo các tổng quan tài liệu thì đã có 10 loài trong chi *Uvaria* được nghiên cứu có hoạt tính ức chế khối u hay các dòng tế bào ung thư. Trong đó hoạt tính ức chế mạnh và chủ yếu trên 2 nhóm Carcinoma và Leukemia.

3. HOẠT TÍNH CỦA CHI *UVARIA* TRÊN NHÓM UNG THƯ BIỂU MÔ CARCINOMA

Tác dụng gây độc tế bào của chi *Uvaria* thể hiện rõ nhất và đa dạng nhất trên các dòng tế

bào ung thư biểu mô Carcinoma trong các thử nghiệm *in vitro* như: ung thư gan, dạ dày, ruột kết, phế quản, ung thư vú, phổi, buồng trứng, tuyến tụy. Ở nhóm này, 3 loài thuộc chi *Uvaria* là *U. calamistrata*, *U. grandiflora* và *U. tonkinensis* có khả năng gây độc đối với dòng tế bào ung thư ruột kết. Theo Guang-Xiong Zhou và cộng sự [6], [7], từ rễ *U. calamistrata* đã phân lập được 7 hợp chất acetogenin là calamistrin A, B, C, D, E, F và G có hoạt tính ức chế dòng tế bào ung thư ruột kết HCT-8. Một dẫn chất acetogenin khác từ rễ *U. grandiflora* là uvarigrin cũng cho thấy khả năng gây độc cho dòng tế bào này với giá trị IC_{50} thấp 0,15 μ g/ml [14]. Đồng thời từ thân của loài *U. grandiflora* các dịch chiết phân đoạn n-hexan, chloroform, ethanol cũng đã được chứng minh có khả năng ức chế sự phát triển dòng tế bào ung thư ruột kết HTC 116 [3]. Còn theo Ying Chen và cộng sự [22], 4 hợp chất acetogenin là tonkinesin A, B, C và tonkinecin từ rễ *U. tonkinesis* cũng có tác dụng ức chế chọn lọc dòng tế bào ung thư HCT-8 [21]. Trong khi đó, từ lá của loài *U. kweichowensis* một thảo mộc thường được dùng để chữa viêm và khối u ở vùng tây nam Trung Quốc, bốn hợp chất polyoxygenated cyclohexene là kweichowenol A, kweichowenol B, zeylenol và uvarigranol G được phân lập và đã được chứng minh có hoạt tính ức chế các dòng tế bào ung thư phế quản A549, SK-MES-1, NCI-H446 ở các mức độ khác nhau [15].

Nhiều loài trong chi *Uvaria* có tác dụng gây độc đối với dòng tế bào ung thư biểu mô KB. Phân đoạn ethanol từ vỏ thân *U. chamae* với thành phần chính là uvarinol có khả năng ức chế dòng tế bào ung thư biểu mô họng người KB [4], [20]. Năm 2003, một nghiên cứu ở Pháp cho thấy chamuvarinin, một acetogenin gắn vòng tetrahydrofuran được phân lập từ *U. chamae*, có hoạt tính ức chế mạnh dòng tế bào ung thư KB 3-1 [5]. Trong khi đó từ lá và thân *U. hamiltonii*, 2 hợp chất hamilcone và hamilxanthene, có cấu trúc thuộc nhóm chalcone và tetrahydroxanthene có khả năng gây độc tế bào KB với các giá trị IC_{50} 8,0 và 10,0 μ g/ml [10]. Hợp chất zeylenon từ *U. grandiflora* và 7 hợp chất acetogenin là calamistrin A, B, C, D, E, F và G từ rễ *U. calamistrata* cũng đã thể hiện hoạt tính ức chế các dòng tế bào ung thư biểu mô biểu bì và ung thư biểu mô họng KB và KB/VCR [6], [7], [9].

Trên các dòng tế bào ung thư thường gặp như dạ dày, gan, tụy, buồng trứng, vú, phổi... nhiều loài trong chi *Uvaria* cũng đã thể hiện tác dụng tốt.

Theo Suresh Awale và cộng sự [18], dịch chiết phân đoạn dichloromethane từ thân *U. dac* có hoạt tính gây độc tế bào ung thư tuyến tụy người PANC-1 với nồng độ 10µg/ml. Hợp chất grandifloracin, cũng phân lập từ phân đoạn này, cho thấy khả năng ức chế 4 dòng tế bào ung thư tuyến tụy PANC-1, PSN-1, MIA PaCa-2, và KLM-1 ở các mức độ khác nhau [18]. Từ thân *U. dac* cũng đã phân lập được 4 dẫn chất oxygenated cyclohexene là uvaridacol E-H có khả năng gây độc dòng tế bào PANC-1 [17].

Trong các loài thuộc chi *Uvaria* có hoạt tính tốt trên các dòng tế bào ung thư biểu mô, *U. grandiflora* được xem là loài có tác dụng điển hình với nhiều nghiên cứu khác nhau. Một acetogenin từ rễ *U. grandiflora* là uvarigrin cho thấy khả năng gây độc dòng tế bào ung thư biểu mô gan Bel 7402 và tế bào ung thư biểu mô buồng trứng A-2780 với giá trị IC_{50} tương ứng là 0,21 và 0,41 µg/ml [14]]. Ngoài ra, theo một nhóm nghiên cứu Trung Quốc, zeylenon, phân lập từ *U. grandiflora* là một chất ức chế vận chuyển nucleosid nhân thymidin và uridin trong các tế bào ung thư cổ tử cung Ehrlich với các giá trị IC_{50} rất thấp [11]. Còn theo Alireza Nematollahi [9], hợp chất này còn thể hiện tác dụng gây độc dòng tế bào nhạy cảm và đa kháng thuốc như tế bào ung thư vú phụ thuộc estrogen MCF-7 và MCF-7/ADM. Bên cạnh đó, một hợp chất thuộc nhóm acetogenin từ loài *U. tonkinensis* là tonkinecin cũng cho thấy hoạt tính ức chế các dòng tế bào ung thư gan Bel 7402 và ung thư dạ dày BGC với các giá trị IC_{50} thấp [21]. Hai dẫn chất acetogenin là uvaricin A và uvaricin B, phân lập từ một loài *Uvaria sp.* ở Madagascar cho thấy hoạt tính ức chế dòng tế bào ung thư buồng trứng A2780 và dòng tế bào ung thư phổi [23].

4. HOẠT TÍNH CỦA CHI UVARIA TRÊN NHÓM UNG THƯ TẾ BÀO MÁU LEUKEMIA

Đối với nhóm ung thư Leukemia, các loài thuộc chi *Uvaria* đã thể hiện hoạt tính ức chế mạnh 2 dòng tế bào ung thư lympho P-388 và ung thư bạch cầu HL-60. Từ dịch chiết phân đoạn chloroform của loài *U. acuminata* đã phân lập được 2 hợp chất uvaretin và uvaricin có khả năng gây độc dòng tế bào ung thư bạch cầu P-388 [8], [16]. Theo một

nghiên cứu ở Mỹ, phân đoạn ethanol từ vỏ thân *U. chamae* cũng có hoạt tính ức chế dòng tế bào P-388 [20]. Trong khi đó nhiều báo cáo cũng đã chứng minh khả năng gây độc dòng tế bào ung thư bạch cầu HL-60 của chi *Uvaria*. Nghiên cứu của Momoyo Ichimaru năm 2004 [13] cho thấy 4 hợp chất thuộc dẫn xuất C-benzylated dihydrochalcone bao gồm isochamuvaritin, acumitin, uvaretin và diuvaretin từ phân đoạn ether dầu của dịch chiết rễ *U. acuminata* có khả năng ức chế dòng tế bào HL-60 với giá trị IC_{50} lần lượt là 8,2; 4,1; 9,3 và 6,1 µM. Gần đây, một nghiên cứu được thực hiện ở Nhật năm 2012 [12] đã chứng minh 2 dẫn chất pyrenedione từ rễ *U. lucida* là 2-hydroxy-1,8-pyrenedione và 2-methoxy-1,8-pyrenedione có hoạt tính gây độc dòng tế bào HL-60. Trong chi *Uvaria*, *U. welwitschii* là một loài cây thuốc được dùng để chữa rối loạn tiêu hóa ở Kenya. Từ rễ loài này đã phân lập được hợp chất 2-hydroxy-3,4,6-trimethoxychalcone có khả năng gây độc dòng tế bào HL-60 [11]. Còn theo Ying Chen và cộng sự [22], 3 hợp chất acetogenin là tonkinesin A, B và C từ rễ *U. tonkinesis* cũng thể hiện hoạt tính gây độc tế bào chọn lọc trên dòng tế bào này.

5. KẾT LUẬN

Như vậy có thể thấy với một số lượng lớn là 10 loài trong chi *Uvaria* bao gồm: *U. acuminata*, *U. calamistrata*, *U. chamae*, *U. dac*, *U. grandiflora*, *U. hamiltonii*, *U. kweichowensis*, *U. lucida*, *U. tonkinensis* và *U. welwitschii* đã được các nghiên cứu có tác dụng ức chế nhiều dòng tế bào ung thư khác nhau. Một loạt các hợp chất được phân lập từ các loài này cũng đã được chứng minh có hoạt tính tốt, đặc biệt là các dẫn chất thuộc nhóm acetogenin. Qua đó có thể thấy chi *Uvaria* đang chứa đựng tiềm năng lớn cho các nghiên cứu về khám phá và phát triển các hợp chất mới điều trị ung thư. Điều này mở ra định hướng cho các nghiên cứu sâu hơn về thành phần hóa học cũng như tác dụng sinh học của các loài trong chi *Uvaria*, đặc biệt là các nghiên cứu về tác dụng ức chế tế bào ung thư để góp phần tìm ra những hợp chất có tác dụng phục vụ sức khỏe và cuộc sống con người.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Tiến Bân (2000), *Thực vật chí Việt Nam*, Tập 1, Nxb Khoa học và Kỹ thuật, Hà Nội, tr. 5-8, 45-59.
2. Phùng Hương, Nguyễn Văn Cầu, Nguyễn Trần Thúc Huân (2009), *Đại cương về ung thư*, Trường Đại học Y Dược Huế, tr. 22-23.
3. Alireza Nematollahi, Noushin Aminmoghadamfarouj, Tracey D. Bradshaw, Christophe Wiart (2012), "In vitro cytotoxic activity of two Malaysian rainforest plants on Colon carcinoma cell line",

4. Charles D. Hufford, William L. Lasswell, Jr. Ken Iirotsu, Jon Clardy (1979), "Uvarinol: A Novel Cytotoxic Tribenzylated Flavanone from *Uvaria chamae*", *Journal of Organic Chemistry*, 44(25), pp. 4709 – 4710.
5. Djibril Fall, Romain A. Duval, Christophe Gleye, Alain Laurens, Reynald Hocquemiller (2003), "Chamuvarinin, an Acetogenin Bearing a Tetrahydropyran Ring from the Roots Of *Uvaria chamae*", *Journal of Natural Products*, 67, pp. 1041-1043.
6. Guang-Xiong Zhou, Long-En Zhou, Ruo-Yun Chen, De-Quan Yu (1999), "Calamistrins A and B, Two New Cytotoxic Monotetrahydrofuran Annonaceous Acetogenins from *Uvaria calamistrata*", *Journal of Natural Products*, 62, pp. 261-264.
7. Guang-Xiong Zhou, Ruo-Yun Chen, Yan-Jun Zhang, De-Quan Yu (2000), "New Annonaceous Acetogenins from the Roots of *Uvaria calamistrata*", *Journal of Natural Products*, 63, pp. 1201-1204.
8. Jack R. Cole, Sterling J. Torrance, Richard M. Wiedhopf, Satish K. Arora, Robert B. Bates (1976), "Uvaretin, a New Antitumor Agent from *Uvaria acuminata* (Annonaceae)", *Journal of Organic Chemistry*, 41(10), pp. 1852 – 1855.
9. Liao Yong Hong, Xu Li Zhen, Yang Shi Lin, Dai Jie, Zhen Yong Su, Zhu Min, and Sun Nan Jun (1997), "Three cyclohexene oxides from *Uvaria grandiflora*", *Phytochemistry*, 45(4), pp. 729-732.
10. Li Huang, Monroe E. Wall, Mansukh C. Wani, Hernan Navarro, Thawatchai Santisuk, Vichai Reutrakul, Eun-Kyoung Seo, Norman R. Farnsworth, A. Douglas Kinghorn (1998), "New Compounds with DNA Strand-Scission Activity from the Combined Leaf and Stem of *Uvaria hamiltonii*", *Journal of Natural Products*, (61), pp. 446-450.
11. Masataka Moriyasu, Noriyoshi Nakatani, Momoyo Ichimaru, Yumi Nishiyama, Atsushi Kato, Simon G. Mathenge, Francis D. Juma, Patrick B. Chalo Mutiso (2011), "Chemical studies on the roots of *Uvaria welwitschii*", *Journal of Natural Medicine*, 65, pp. 313-321.
12. Masataka Moriyasu, Sousuke Takeuchi, Momoyo Ichimaru, Noriyoshi Nakatani, Yumi Nishiyama, Atsushi Kato, Simon G. Mathenge, Francis D. Juma, Patrick B. Chalo Mutiso (2012), "Pyrenes and pyrendiones from *Uvaria lucida*", *Journal of Natural Medicine*, 66, pp. 453-458.
13. Momoyo ICHIMARU, Noriyoshi NAKATANI, Tomoko TAKAHASHI, Yumi NISHIYAMA, Masataka MORIYASU, Atsushi KATO, Simon G. MATHENGE, Francis D. JUMA, Joseph N. NGANGA (2004), "Cytotoxic C-Benzylated Dihydrochalcones from *Uvaria acuminata*", *Chem. Pharm. Bull.*, 52(1), pp. 138—141.
14. Pan Xi Ping, Yu D. Q. (1997), "Studies on new cytotoxic annonaceous acetogenins from *Uvaria grandiflora* and absolute configurations", *Acta pharmaceutica sinica*, 32, pp. 286-293.
15. Qiong Ming Xu, Zhong Mei Zou, Li Zhen Xu, Shi Lin Yang (2005), "New polyoxygenated cyclohexenes from *Uvaria kweichowensis* and their antitumor activities", *Chem. Pharm. Bull.*, 53(7), pp. 826-828.
16. Shivanand D. Jolad, Joseph J. Hoffmann, Karl H. Schram, Jack R. Cole, Michael S. Tempesta, George R. Kriek, Robert B. Bates (1982), "Uvaricin, a new Antitumor from *Uvaria accuminata* (Annonaceae)", *Journal of Organic Chemistry*, 47, pp. 3151-3153.
17. Suresh Awale, Jun-ya Ueda, Sirivan Athikomkulchai, Dya Fita Dibwe, Sherif Abdelhamed, Satoru Yokoyama, Ikuo Saiki, Ryuta Miyatake (2012), "Uvaridacols E–H, Highly Oxygenated Antiausterity Agents from *Uvaria dac*", *Journal of Natural Products*, 75, pp. 1999-2002.
18. Suresh Awale, Jun-ya Ueda, Sirivan Athikomkulchai, Sherif Abdelhamed, Satoru Yokoyama, Ikuo Saiki, Ryuta Miyatake (2012), "Antiausterity Agents from *Uvaria dac* and Their Preferential Cytotoxic Activity against Human Pancreatic Cancer Cell Lines in a Nutrient-Deprived Condition", *Journal of Natural Products*, 75, pp. 1177-1183.
19. Wiart Christophe (2006), "Medicinal Plants of the Asian- Pacific: Drugs for the future?", World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., pp. 24-26.
20. William L. Lasswell, Jr., Charles D. Hufford (1977), "Cytotoxic C-Benzylated Flavonoids from *Uvaria chamae*", *Journal of Organic Chemistry*, 42(8), pp. 1295 – 1302.
21. Ying Chen, De Quan Yu (1996), "Tonkinecin, a Novel Bioactive Annonaceous Acetogenin from *Uvaria tonkinesis*", *Journal of Natural Products*, 59, pp. 507-509.
22. Ying Chen, Ruo Yun Chen, De Quan Yu (1996), "Six Acetogenins from *Uvaria tonkinesis*", *Phytochemistry*, 43(4), pp. 793-801.
23. Yumin Dai, Liva Harinantenaina, Peggy J. Brodie, Martin W. Callmander, Richard Randrianaiivo, Stephan Rakotonandrasana, Etienne Rakotobe, Vincent E. Rasamison, Yongchun Shen, Karen TenDyke, Edward M. Suh, David G. I. Kingston (2012), "Antiproliferative Acetogenins from a *Uvaria* sp. from the Madagascar Dry Forest", *Journal of Natural Products*, 75, pp. 479-483.