

THE INHIBITORY EFFECTS ON MIGRATION AND INVASION OF LIVER CANCER CELLS BY ETHANOL EXTRACT FROM AMPELOPSIS CANTONIENSIS ON 2D AND 3D CULTURE MODELS

Can Dinh Quang Hung¹, Le Thi Ngoc Thuy¹, Hoang Viet¹, Ngo Hong Phuong¹, Do Thi Thu Huyen¹, Tran Trung Anh², Hoang Van Hung³, Nguyen Phu Hung³, Le Thi Thanh Huong^{1*}

¹TNU - University of Sciences, ²Thai Nguyen National Hospital

³TNU - Center for Interdisciplinary Science and Education

ARTICLE INFO	ABSTRACT
Received: 20/5/2024 Revised: 17/6/2024 Published: 17/6/2024	The <i>Ampelopsis cantoniensis</i> (<i>A. Cantoniensis</i>) is distributed in various regions of Vietnam and is commonly used in traditional medicine to prevent and treat various diseases. In this study, ethanol extract from <i>A. cantoniensis</i> leaves was evaluated for its impact on migration, invasion of HepG2 liver cancer cells using methods analyzing changes in border zone diameter, and analysis of tumorsphere invasion ability. The results showed that the <i>A. cantoniensis</i> ethanol extract inhibited the migration and invasion ability of HepG2 liver cancer cells in a dose-dependent manner. In the control group, the width of the border after 24 hours was narrowed to $68.1 \pm 7.2\%$, and after 72 hours to $19.7 \pm 2.4\%$. At a concentration of 50 $\mu\text{g/mL}$, the migration significantly decreased, and the width of the border narrowed more slowly compared to the control, $81.4 \pm 7.5\%$ after 24 hours and $71.7 \pm 6.8\%$ after 72 hours ($p < 0.001$). When cells were treated with a concentration of 100 $\mu\text{g/mL}$, the change in width of the border compared to the pre-treatment time (0 h) was minimal. The extraction of <i>A. Cantoniensis</i> decreased the adhesion and invasion abilities of tumorspheres and induced a pattern of cellular apoptosis. Evaluation on both 2D and combined 3D culture models showed that <i>A. cantoniensis</i> had a strong inhibitory effect on adhesion and invasion of HepG2 tumorspheres.

KEYWORDS

Liver cancer
Cell migration
Cell invasion
Ampelopsis cantoniensis
Ethanol extract

TÁC ĐỘNG KÌM HÃM SỰ DI TRÚ VÀ XÂM LẤN ĐỐI VỚI TẾ BÀO UNG THƯ GAN CỦA DỊCH CHIẾT ETHANOL TỪ CÂY AMPELOPSIS CANTONIENSIS TRÊN MÔ HÌNH NUÔI CẤY 2D VÀ 3D

Cần Đình Quang Hưng¹, Lê Thị Ngọc Thúy¹, Hoàng Việt¹, Ngô Hồng Phương¹, Đỗ Thị Thu Huyền¹, Trần Trung Anh², Hoàng Văn Hùng³, Nguyễn Phú Hùng³, Lê Thị Thanh Hương^{1*}

¹Trường Đại học Khoa học – ĐH Thái Nguyên, ²Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên

³Trung tâm Khoa học và Giáo dục liên ngành – ĐH Thái Nguyên

THÔNG TIN BÀI BÁO	TÓM TẮT
Ngày nhận bài: 20/5/2024 Ngày hoàn thiện: 17/6/2024 Ngày đăng: 17/6/2024	Chè dây (<i>Ampelopsis cantoniensis</i>) phân bố ở nhiều khu vực khác nhau của Việt Nam, được sử dụng phổ biến trong các bài thuốc dân gian để phòng và điều trị một số bệnh khác nhau. Trong nghiên cứu này, dịch chiết ethanol từ cây Chè dây được đánh giá tác động lên sự di trú, xâm lấn đối với tế bào ung thư gan HepG2 bằng phương pháp phân tích thay đổi đường kính vùng ranh giới, phân tích khả năng xâm lấn của các tumorsphere. Kết quả cho thấy, dịch chiết ethanol từ cây Chè dây đã ức chế khả năng di trú và xâm lấn của tế bào ung thư gan HepG2 theo nồng độ. Ở nhóm đối chứng, chiều rộng của đường ranh giới sau 24h đã được thu hẹp còn $68,1 \pm 7,2\%$ và sau 72h là $19,7 \pm 2,4\%$. Ở nồng độ 50 $\mu\text{g/mL}$, sự di trú giảm rõ rệt, chiều rộng của đường ranh giới thu hẹp chậm hơn so với đối chứng $81,4 \pm 7,5\%$ sau 24h và $71,7 \pm 6,8\%$ sau 72h ($p < 0,001$). Khi xử lý tế bào với nồng độ 100 $\mu\text{g/mL}$ thì sự thay đổi về chiều rộng của khoảng trống so với thời điểm trước xử lý (0h) là rất ít. Dịch chiết cây Chè dây đã làm giảm khả năng bám dính và xâm lấn của các tumorsphere và gây ra kiểu hình tế bào apoptosis. Đánh giá trên mô hình nuôi cấy 2D và 3D kết hợp đã cho thấy, cây chè dây có tiềm năng chống lại sự di trú và xâm lấn của tế bào ung thư gan.

TỪ KHÓA

Ung thư gan
Di trú tế bào
Xâm lấn
Ampelopsis cantoniensis
Dịch chiết ethanol

DOI: <https://doi.org/10.34238/tnu-jst.10423>

* Corresponding author. Email: huonglth@tnu.edu.vn

1. Giới thiệu

Ung thư gan là một trong những căn bệnh ung thư phổ biến, gây ra những vấn đề nghiêm trọng đối với sức khỏe cộng đồng của mọi quốc gia trên thế giới. Ung thư gan được phát sinh do nhiều nguyên nhân khác nhau mà điển hình là nhiễm virus (viêm gan B, viêm gan C) và lạm dụng đồ uống có cồn. Bên cạnh đó, các yếu tố về di truyền hoặc béo phì, tiểu đường gây tổn thương tế bào gan cũng góp phần gia tăng sự phát triển ung thư [1]. Trong số các dạng ung thư gan khác nhau thì ung thư biểu mô tế bào gan chiếm khoảng 90% tổng số ca mắc [2]. Theo thống kê của Globocan năm 2022, tỉ lệ mắc ung thư gan đứng thứ 6 trên thế giới với 866.136 ca mắc mới và là nguyên nhân gây tử vong do ung thư cao thứ ba chỉ sau ung thư phổi và ung thư đại trực tràng với 758.725 ca tại Việt Nam [3]. Các phương pháp điều trị ung thư hiện nay như phẫu thuật, xạ trị và hoá trị còn tồn tại nhiều vấn đề như các tác dụng phụ ảnh hưởng tới người bệnh hay chi phí điều trị cao [4]-[6]. Chỉ có một tỷ lệ nhất định (dưới 25%) các ca mắc có thể áp dụng phương pháp điều trị trúng đích và liệu pháp miễn dịch dù đây là các phương pháp đem đến nhiều hứa hẹn trong điều trị ung thư [7]. Do đó, việc nghiên cứu tìm ra các thảo dược có khả năng tương thích sinh học cao, có khả năng ức chế tế bào ung thư, giảm thiểu các tác dụng phụ và nhiều người có thể tiếp cận đang được quan tâm [8]. Khác với các thuốc điều trị ung thư, các hợp chất tự nhiên có trong thảo dược đã được báo cáo là có hiệu quả ức chế các tế bào ung thư và được kỳ vọng là hạn chế tác động gây độc với các tế bào khỏe mạnh, cũng như giảm thiểu nguy cơ kháng điều trị do có khả năng loại bỏ đặc tính gốc của các tế bào ung thư [9]. Đã có nhiều báo cáo về các loài thảo dược có tiềm năng ức chế ung thư gan [10], [11].

A. cantoniensis có tên phổ thông là cây Chè dây, ngoài ra còn một số tên gọi khác là Chè hoàng gia, Song nho Quảng Đông, Thau rả, Khau rả, Điền bồ trà, Hồng huyết long, Ngưu khiên ty, thuộc chi *Ampelopsis*, họ Vitaceae, là một loài thảo dược phổ biến trong các bài thuốc dân gian. *A. cantoniensis* được sử dụng như một vị thuốc có hoạt tính kháng viêm cho các bệnh như viêm gan, viêm dạ dày, ngộ độc khi ăn do nhiễm một số loại vi khuẩn. *A. cantoniensis* phân bố rộng rãi ở các tỉnh của Việt Nam cũng như trên thế giới như Lào, Quảng Đông (Trung Quốc), Indonesia, Ấn Độ. Cây có khả năng sinh trưởng tự nhiên trên các vùng đất đồi như Cao Bằng, Lạng Sơn, Quảng Ninh, Ninh Bình, Đà Nẵng, Đắc Tô (Kon Tum), An Khê (Gia Lai), Bảo Lộc (Lâm Đồng), Ninh Thuận và Đồng Nai [12]. Các loài trong chi *Ampelopsis* đã được báo cáo là có khả năng ức chế virus, vi khuẩn kháng thuốc. Một số loài thực vật thuộc chi này còn có khả năng kìm hãm sự phát triển của các tế bào ung thư như ung thư phổi, ung thư dạ dày, ung thư vú và ung thư tuyến tiền liệt, tế bào u thần kinh đệm ở người [13]-[16]. Thêm vào đó, đã có nhiều báo cáo phân lập được các hoạt chất có trong *A. cantoniensis* như flavonoid, chromones, phenolic acid, đặc biệt hàm lượng flavonoid chiếm 18,15% được chỉ ra với nhiều hoạt tính sinh học như kháng viêm, kháng virus và chống ung thư [17]-[21]. Mục tiêu của nghiên cứu này nhằm đánh giá tác động của dịch chiết *A. cantoniensis* lên khả năng di trú, xâm lấn của tế bào ung thư gan trong mô hình nuôi cấy 2D và 3D.

2. Phương pháp nghiên cứu

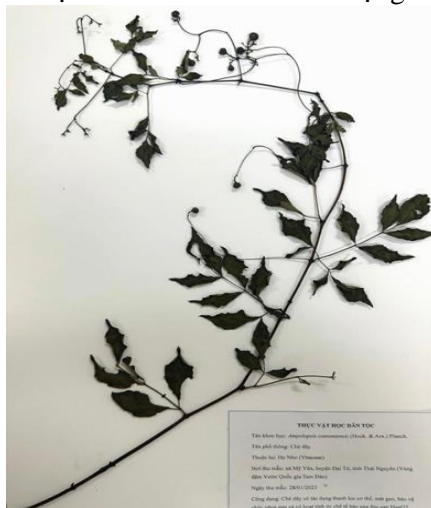
2.1. Phương pháp thu thập và xác định tên khoa học, làm tiêu bản của cây Chè dây

Mẫu Chè dây được thu thập tháng 01 năm 2023 tại vùng đệm của Vườn Quốc gia Tam Đảo thuộc địa phận của xã Mỹ Yên, huyện Đại Từ, Thái Nguyên. Thu thập mẫu thực hiện theo phương pháp của Nguyễn Nghĩa Thìn (2007) [22]. Tên khoa học được xác định theo phương pháp chuyên gia kết hợp với "Danh lục cây thuốc Việt Nam" của Viện Dược liệu [23].

2.2. Phương pháp thu cao chiết *A. cantoniensis*

Mẫu lá từ cây *A. cantoniensis* (250 gram) được sấy trong tủ sấy ổn nhiệt trong 48h ở nhiệt độ 40-50°C và nghiền thành dạng bột mịn. Tiếp theo, 10 gram bột được cho vào ống Falcon và bổ sung thêm 30 mL ethanol 95% và lắc với tốc độ 200 vòng/phút trong 48h. Thu lại dịch chiết bằng

cách lọc qua giấy lọc Whatmann, sau đó cho bay hơi ethanol hoàn toàn ở 40-50°C trong 24h. Cao chiết thu được hoà tan trong DMSO (VWR, Pháp) ở nồng độ 100 mg/mL như nồng độ gốc. Dịch chiết ethanol từ *A. cantoniensis* được lưu trữ ở -20°C để sử dụng cho các nghiên cứu tiếp theo.



Hình 1. Mẫu tiêu bản khô cây Chè dây (*Ampelopsis cantoniensis*) thu nhận tại Vùng đệm Vườn Quốc gia Tam Đảo. Tiêu bản được gắn nhãn với các thông tin về tên khoa học, tên phổ thông, nơi thu mẫu, ngày thu mẫu và công dụng.

2.3. Phương pháp đánh giá ảnh hưởng của dịch chiết cây Chè dây lên sự di trú tế bào ung thư HepG2

Nuôi cấy tế bào ung thư gan HepG2 trên đĩa nuôi cấy loại 24 giếng trong môi trường RPMI1640 (Gibco, Thermo Fisher). Khi mật độ tế bào đạt xấp xỉ 90% bề mặt giếng, một đường ranh giới được tạo ra bằng cách sử dụng đầu côn loại 10 μL vạch trên bề mặt đĩa nuôi cấy. Tráng rửa các giếng tế bào bằng dung dịch PBS 1X để làm sạch bề mặt nuôi cấy. Tiếp theo môi trường chứa dịch chiết từ lá cây Chè dây ở các nồng độ 0 $\mu\text{g/mL}$ (đối chứng), 50 $\mu\text{g/mL}$ và 100 $\mu\text{g/mL}$ được bổ sung vào giếng nuôi cấy. Dữ liệu hình ảnh được chụp lại bằng kính hiển vi soi ngược Nikon Eclipse Ts2 ở độ phóng đại 100X theo sự thay đổi về thời gian xử lý 0h, 24h và 48h. Mức độ thay đổi khả năng di trú được xác định bằng phần mềm ImageJ.

2.4. Phương pháp nuôi cấy và đánh giá tác động của dịch chiết cây Chè dây lên khả năng xâm lấn của các tumorsphere trong điều kiện nuôi cấy 3D

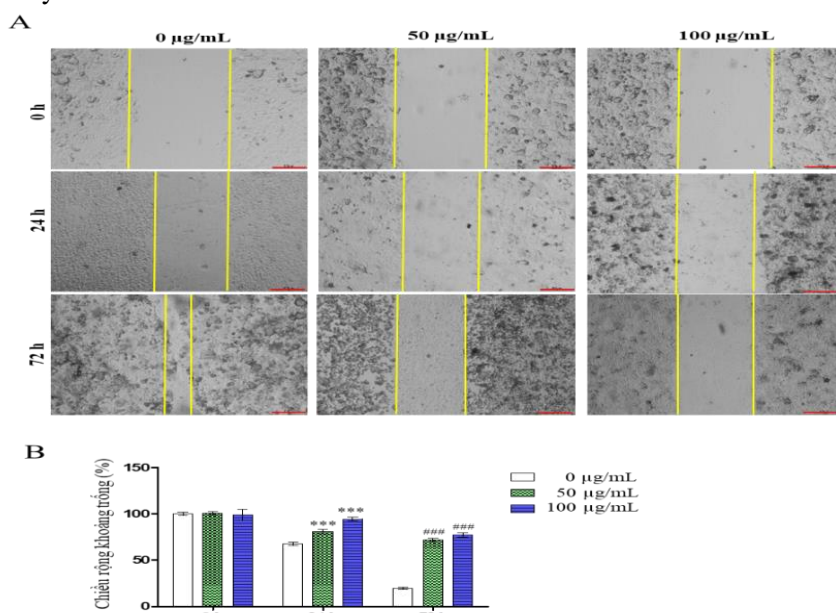
Tế bào ung thư gan HepG2 được nuôi cấy trong đĩa nuôi cấy không bám dính được xử lý bằng poly-Hema (Sigma, Aldrich, Pháp), mật độ 1.000 tế bào/ giếng, thể tích nuôi cấy 500 μL , sử dụng môi trường DMEM F12 (Gibco, Thermo Fisher) có bổ sung 0,4% Glucose, 20 ng/mL EGF, 5 $\mu\text{g/mL}$ Insulin (tất cả được cung cấp bởi Sigma Aldrich) và 1% hỗn hợp kháng sinh Pen-Strep-Ampho.B trong điều kiện 5% CO_2 , độ ẩm 95% ở 37°C. Môi trường nuôi cấy cũ được thay bằng môi trường mới sau mỗi 48h. Sự hình thành tumorsphere được đánh giá sau 2 và 3 ngày nuôi cấy. Tế bào được cố định trong ethanol 70% trong 10 phút, sau đó được nhuộm với dung dịch DAPI (Thermo Fisher) nồng độ 2,5 μL trong 5 phút, quan sát, chụp ảnh kiểu hình nhân tế bào bằng kính hiển vi huỳnh quang NIKON Ti2 ở vật kính 200x và phân tích hình ảnh bằng phần mềm NIS Element 6.0 (Tokyo, Nhật Bản).

3. Kết quả và bàn luận

3.1. Dịch chiết cây Chè dây ức chế sự di trú của tế bào ung thư gan HepG2

Di trú (migration) là khả năng phân chia và xâm nhập của tế bào vào vùng trống xung quanh của tế bào ung thư. Kết quả hình 2 cho thấy, có sự khác biệt về mức độ di trú của tế bào HepG2 vào đường ranh giới trống ở các giếng đối chứng so với giếng được nuôi cấy trong điều kiện có

bổ sung dịch chiết Chè dây. Các tế bào ở đối chứng tăng sinh mạnh và thu hẹp một cách nhanh chóng chiều rộng của đường ranh giới khi so sánh với đối chứng. Ở nhóm đối chứng, chiều rộng còn lại của đường ranh giới sau 24h là $68,1 \pm 7,2\%$ và sau 72h là $19,7 \pm 2,4\%$. Các tế bào dưới tác động của dịch chiết Chè dây nồng độ $50 \mu\text{g/mL}$ cho thấy sự di trú giảm rõ rệt, chiều rộng của vùng ranh giới thu hẹp chậm hơn so với đối chứng $81,4 \pm 7,5\%$ sau 24h và $71,7 \pm 6,8\%$ sau 72h ($p < 0,001$). Khi xử lý tế bào với nồng độ $100 \mu\text{g/mL}$ thì sự thay đổi về chiều rộng của khoảng trống so với thời điểm trước xử lý (0h) là rất ít. Chiều rộng đo được của khoảng trống ở các giếng được xử lý ở nồng độ này sau 24h và 48h lần lượt là $94,5 \pm 3,6\%$ và $77,2 \pm 5,6\%$. Qua đó, có thể nhận thấy được sự di trú của tế bào bị ức chế đáng kể dưới tác động của dịch chiết Chè dây. Một nghiên cứu tương tự về dịch chiết cây *Ampelopsis japonica* (cùng chi với cây Chè dây) trên môi trường nuôi cấy bám dính cho thấy mức độ di trú tế bào giảm rõ rệt từ 73,3% ở nhóm đối chứng xuống còn 38,9%; 27,8% và 16,7% ở các nồng độ lần lượt là $50 \mu\text{g/mL}$, $100 \mu\text{g/mL}$ và $200 \mu\text{g/mL}$ sau 24h xử lý với dịch chiết [16]. Tế bào ung thư có thể thay đổi vị trí cư trú để thích nghi với môi trường dinh dưỡng thay đổi nhờ quá trình chuyển đổi biểu mô - trung mô (EMT) thông qua sự biểu hiện của gene SNAIL [24], [25]. Matrix Metalloproteinases (MMPs), thành phần cực kỳ quan trọng và không thể thay thế trong quá trình EMT đã được xác định là một đích trong điều trị ung thư [26]. Dihydromyricetin (DHM) là thành phần hoá học đã được nghiên cứu có mặt trong cây Chè dây.



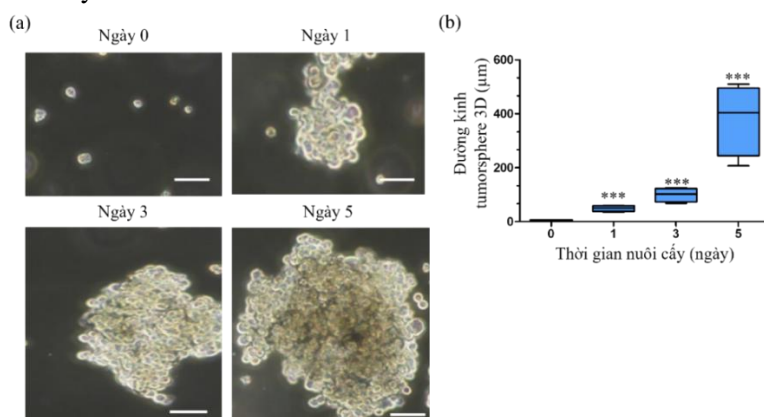
Hình 2. Ảnh hưởng của dịch chiết Chè dây lên sự di trú của dòng tế bào HepG2. Tế bào được xử lý với dịch chiết nồng độ $50 \mu\text{g/mL}$ và $100 \mu\text{g/mL}$ trong 24h và 48h. (a) Sự di trú của tế bào được ghi lại tại 24h và 72h bằng kính hiển vi soi ngược Ts2, thang đo (scale bar) = $100 \mu\text{m}$. Sự thay đổi về tỉ lệ di trú trên HepG2 giữa các tế bào đối chứng với các tế bào được xử lý với dịch chiết trong 24h và 72h; *** $p < 0,001$ với các giếng đối chứng tại 24h; ### $p < 0,001$ với các giếng đối chứng tại 72h (b)

DHM đã được chứng minh là có tác dụng ức chế quá trình EMT bằng cách bất hoạt sự biểu hiện của MMP [27]. DHM cũng được đánh giá là có khả năng ức chế sự di trú của tế bào ung thư bằng cách kéo dài trạng thái biểu mô của tế bào thông qua ức chế con đường tín hiệu NF- κ B [28]. Dựa trên các dữ kiện trên, có thể thấy rằng dịch chiết Chè dây được dùng trong thí nghiệm của chúng tôi đã có thể ức chế quá trình EMT, dẫn đến ức chế quá trình di trú của tế bào.

3.2. Sự hình thành và phát triển của các tumorsphere từ tế bào HepG2 trong điều kiện nuôi cấy 3D

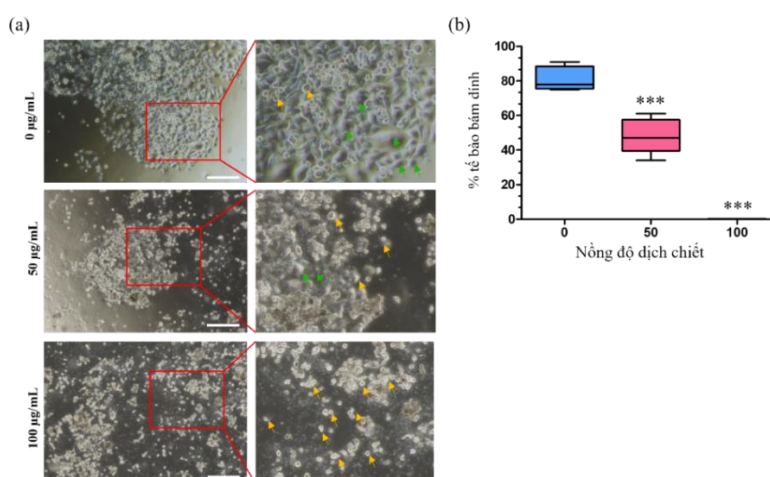
Khả năng xâm lấn của tế bào ung thư được đánh giá trên các tumorsphere đã được hình thành trên môi trường nuôi cấy 3D sau 48h xử lý với dịch chiết. Chính vì vậy, trước tiên mô hình nuôi

cấy 3D để tạo các tumorsphere đã được thiết lập (Hình 3). Có thể thấy rằng, các tế bào đơn lẻ đã hình thành lên các khối cầu ở ngày nuôi cấy trong điều kiện nuôi cấy 3D sử dụng môi trường DMEMF12 có bổ sung các yếu tố tăng trưởng biểu mô và insulin. Kích thước của tumorsphere có sự thay đổi rõ rệt theo thời gian. Từ tế bào đơn ban đầu với đường kính $7,4 \pm 1,7 \mu\text{m}$; kích thước đo được của tumorsphere sau 24h là $48,75 \pm 10,8 \mu\text{m}$. Sau 3 và 5 ngày nuôi cấy, đường kính tumorsphere gia tăng nhanh chóng lần lượt là $99,25 \pm 25,8 \mu\text{m}$ và $381 \pm 131,97 \mu\text{m}$. Như vậy có thể thấy, trên bề mặt chống dính, tế bào nuôi cấy phân bố lơ lửng trong môi trường và hình thành lên các khối cầu ung thư hay còn gọi là tumorsphere dưới tác dụng của yếu tố kích thích tăng sinh biểu mô (EGF). Tumorsphere được tạo ra từ những tế bào có đặc tính làm mới của tế bào gốc ung thư phân chia nhiều lần hình thành lên nhiều lớp tế bào, liên kết với nhau tạo thành hình cầu. Những tế bào bên trong của khối này thường bị apoptosis, tăng sinh chậm hơn rõ rệt so với những tế bào ở lớp ngoài cùng. Bên cạnh đó, những tế bào lớp bên ngoài cũng có khả năng xâm lấn mạnh hơn so với các lớp bên trong. Tumorsphere có sự tương đồng cả về cấu trúc không gian và chức năng với khối u trong cơ thể so với các tế bào nuôi cấy bám dính. Chính vì vậy, các tumorsphere được tạo ra sẽ được sử dụng cho đánh giá mức độ xâm lấn dưới tác dụng của dịch chiết Chè dây.



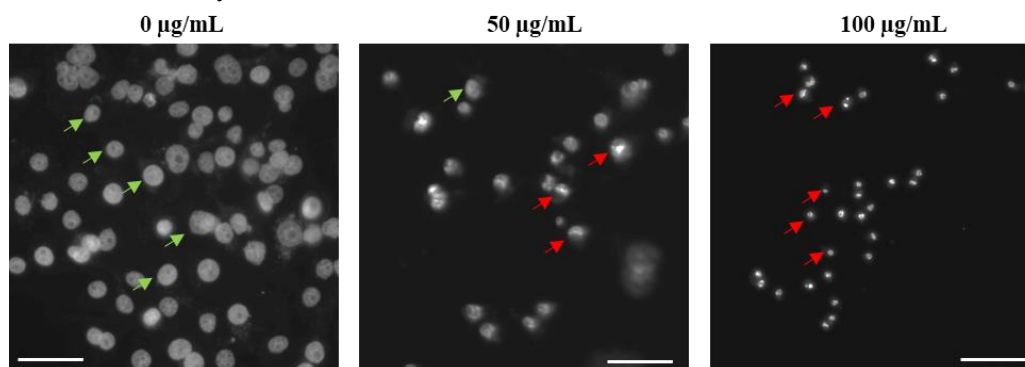
Hình 3. Nuôi cấy tạo khối cầu 3D từ dòng tế bào HepG2. (a) Hình ảnh tumorsphere được ghi lại sau 5 ngày nuôi cấy bằng kính hiển vi soi ngược Ts2, độ phóng đại 100X, thang đo 90 μm . Kích thước các tumorsphere được trình bày trong biểu đồ (b); Mann-Whitney test; *** $p < 0,001$ so với đối chứng

3.3. Tác động của dịch chiết Chè dây lên khả năng xâm lấn của tế bào ung thư gan HepG2



Hình 4. Tác động kìm hãm khả năng xâm lấn của dịch chiết Chè dây lên tế bào ung thư gan HepG2. Mũi tên màu xanh chỉ các tế bào xâm lấn, bám dính được trên bề mặt nuôi cấy. Mũi tên màu vàng chỉ những tế bào không có khả năng bám dính và xâm lấn trên bề mặt nuôi cấy; Mann-Whitney test; *** $p < 0,001$

Các tumorsphere sau khi được xử lý với dịch chiết cây Chè dây cho thấy khả năng xâm lấn bị giảm đi đáng kể so với đối chứng trên môi trường nuôi cấy bám dính. Hình 4a cho thấy, các khối cầu ở đối chứng thể hiện khả năng bám dính và lan tỏa trên bề mặt nuôi cấy tạo thành vùng xâm lấn có đường kính lớn, tỉ lệ tế bào bám dính của các khối cầu này là $81,2\% \pm 7\%$ (Hình 4b). Ở nồng độ $50 \mu\text{g/mL}$, khả năng bám dính và lan tỏa giảm rõ rệt, đường kính của các vùng xâm lấn giảm mạnh, tỉ lệ tế bào bám dính là $48,2\% \pm 10,1\%$. Khi nồng độ dịch chiết tăng lên $100 \mu\text{g/mL}$ gần như không có bất kỳ tế bào nào thể hiện khả năng bám dính trên bề mặt đĩa nuôi cấy, các khối cầu vỡ ra thành các tế bào đơn, không có bất kỳ vùng xâm lấn nào được quan sát thấy, tỉ lệ tế bào bám dính lúc này là 0%.



Hình 5. Kiểu hình nhân tế bào của các tumorsphere sau 48h cấy trở lại trên đĩa thử nghiệm xâm lấn. Mũi tên màu xanh chỉ nhân tế bào bình thường, mũi tên màu đỏ chỉ kiểu nhân của tế bào apoptosis/tế bào chết

Tế bào mất khả năng xâm lấn có thể liên quan đến sự giảm sức sống hoặc apoptosis khi bị xử lý với dịch chiết. Để kiểm tra nhận định này, các tumorsphere trên đĩa thử nghiệm xâm lấn đã được nhuộm nhân tế bào bằng thuốc nhuộm DAPI. Kết quả tại Hình 5 cho thấy, ở nồng độ $50 \mu\text{g/mL}$ đã có một tỷ lệ nhất định các tế bào có nhân bị co lại, bắt màu mạnh với thuốc nhuộm DAPI so với các tế bào bình thường ở mẫu đối chứng. Kết quả cũng cho thấy rằng, hầu hết các tế bào đều có kiểu nhân của tế bào apoptosis/tế bào chết khi các tumorsphere bị xử lý với dịch chiết cây Chè dây ở nồng độ $100 \mu\text{g/mL}$. Sự cảm ứng apoptosis bởi dịch chiết được chỉ ra ở đây như là cơ sở để giải thích cho sự mất khả năng bám dính, xâm lấn trên bề mặt nuôi cấy của các tumorsphere.

Di trú và xâm lấn của tế bào ung thư có liên quan chặt chẽ với quá trình EMT, cho phép các tế bào lan tỏa và bám dính lên các tổ chức xung quanh và theo thời gian tiến triển thành di căn [24]. Trong các tế bào ung thư, việc kích hoạt bất thường các con đường MAPK (bao gồm JNK, ERK1/2 và p38MAPK) đóng một vai trò quan trọng trong việc điều chỉnh sự xâm lấn và di căn của ung thư, có thể dẫn đến tăng sinh tế bào, khả năng chống lại apoptosis thúc đẩy sự di căn bằng cách điều chỉnh sự biểu hiện của các gene liên quan đến khả năng vận động của tế bào [29], [30]. Hoạt hoá con đường MAPK cũng được xác định là gây ra sự phá vỡ chất nền ngoại bào (ECM), tạo điều kiện cho tế bào ung thư đi vào dòng tuần hoàn máu, dẫn đến di căn [31]. Sự tương tác giữa các con đường này có thể tác động lên sự biểu hiện của các matrix metalloproteinase (MMP), làm suy yếu cấu trúc chất nền ngoại bào và điều chỉnh quá trình EMT, hỗ trợ sự phân tán của các tế bào ung thư trong cơ thể [32]. Với nhiều thành phần hoá học khác nhau có mặt trong dịch chiết cây Chè dây, trong đó có hợp chất DHM có thể đã có tác động theo các con đường tín hiệu khác nhau lên tế bào ung thư gan HepG2, trong đó hoạt tính ức chế quá trình di trú, gián tiếp gây ức chế sự xâm lấn, thay đổi biểu hiện của metalloproteinase hoặc làm giảm biểu hiện của con đường tín hiệu MAPK, gây ảnh hưởng đến sự di căn của ung thư [27].

4. Kết luận

Kết quả nghiên cứu cho thấy rằng, cây Chè dây có hoạt tính ức sự di trú đối với tế bào ung thư gan HepG2 trong điều kiện nuôi cấy bám dính 2D và ức chế sự xâm lấn của các tumorsphere 3D.

Những dữ liệu thu được của nghiên cứu này chỉ ra rằng Chè dây là loại thảo dược có tiềm năng ức chế tế bào ung thư gan.

Lời cảm ơn

Nghiên cứu này được hỗ trợ kinh phí bởi đề tài cấp Đại học Thái Nguyên mã số: DH2024-NV-02.

TÀI LIỆU THAM KHẢO/ REFERENCES

- [1] A. Marengo, C. Rosso, and E. Bugianesi, "Liver Cancer: Connections with Obesity, Fatty Liver, and Cirrhosis," *Annu. Rev. Med.*, vol. 67, no. 1, pp. 103-117, 2016, doi: 10.1146/annurev-med-090514-013832.
- [2] J. M. Llovet *et al.*, "Hepatocellular carcinoma," *Nat. Rev. Dis. Primer*, vol. 7, no. 1, pp. 1-28, 2021, doi: 10.1038/s41572-020-00240-3.
- [3] F. Bray *et al.*, "Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries," *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 74, no. 3, 2024, doi: 10.3322/caac.21834.
- [4] J. Bruix and M. Sherman, "Management of hepatocellular carcinoma: An update," *Hepatology*, vol. 53, no. 3, pp. 1020-1022, 2011, doi: 10.1002/hep.24199.
- [5] R. R. Love, H. Leventhal, D. V. Easterling, and D. R. Nerenz, "Side effects and emotional distress during cancer chemotherapy," *Cancer*, vol. 63, no. 3, pp. 604-612, 1989, doi: 10.1002/1097-0142(19890201)63:3<604:aid-cnrcr2820630334>3.0.co;2-2.
- [6] V. Dilalla, G. Chaput, T. Williams, and K. Sultanem, "Radiotherapy side effects: integrating a survivorship clinical lens to better serve patients," *Curr. Oncol.*, vol. 27, no. 2, pp. 107-112, 2020, doi: 10.3747/co.27.6233.
- [7] A. B. El-Khoueiry *et al.*, "Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial," *The Lancet*, vol. 389, no. 10088, pp. 2492-2502, 2017, doi: 10.1016/s0140-6736(17)31046-2.
- [8] V. Schirmacher, "From chemotherapy to biological therapy: A review of novel concepts to reduce the side effects of systemic cancer treatment (Review)," *Int. J. Oncol.*, vol. 54, no. 2, pp. 407-419, 2017, doi: 10.3892/ijo.2018.4661.
- [9] A. Bozorgi, S. Khazaei, A. Khademi, and M. Khazaei, "Natural and herbal compounds targeting breast cancer, a review based on cancer stem cells," *PubMed*, vol. 23, no. 8, pp. 970-983, 2020, doi: 10.22038/ijbms.2020.43745.10270.
- [10] A. Ranjan *et al.*, "Role of Phytochemicals in Cancer Prevention," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 20, no. 20, 2019, doi: 10.3390/ijms20204981.
- [11] Y. Liu *et al.*, "Cellular senescence and cancer: Focusing on traditional Chinese medicine and natural products," *Cell Prolif.*, vol. 53, no. 10, p. e12894, 2020, doi: 10.1111/cpr.12894.
- [12] T. B. Nguyen, *List of Plant Species in Vietnam*. Agriculture Publishing House, 2005.
- [13] X. Song *et al.*, "Myricetin: A review of the most recent research," *Biomed. Pharmacother*, vol. 134, p. 111017, 2021, doi: 10.1016/j.biopha.2020.111017.
- [14] Y. Liu *et al.*, "Anticancer and antibacterial flavonoids from the callus of *Ampelopsis grossedentata*; a new weapon to mitigate the proliferation of cancer cells and bacteria," *RSC Adv.*, vol. 12, no. 37, pp. 24130-24138, 2022, doi: 10.1039/d2ra03437a.
- [15] T. Su *et al.*, "An Ethanolic Extract of *Ampelopsis Radix* Exerts Anti-colorectal Cancer Effects and Potently Inhibits STAT3 Signaling In Vitro," *Front. Pharmacol.*, vol. 8, 2017, doi: 10.3389/fphar.2017.00227.
- [16] K. J. Nho, J. M. Chun, D.-S. Kim, and H. K. Kim, "Ampelopsis japonica ethanol extract suppresses migration and invasion in human MDA-MB-231 breast cancer cells," *Mol. Med. Rep.*, vol. 11, no. 5, pp. 3722-3728, 2015, doi: 10.3892/mmr.2015.3179.
- [17] V. N. T. Bich *et al.*, "Investigating the antibacterial mechanism of *Ampelopsis cantoniensis* extracts against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* via in vitro and in silico analysis," *J. Biomol. Struct. Dyn.*, vol. 41, no. 23, pp. 14080-14091, Dec. 2023, doi: 10.1080/07391102.2023.2187218.
- [18] N. V. Thu *et al.*, "Anti-inflammatory compounds from *Ampelopsis cantoniensis*," *Nat. Prod. Commun.*, vol. 10, no. 3, pp. 383-385, 2015.
- [19] L. Ciumărnean *et al.*, "The Effects of Flavonoids in Cardiovascular Diseases," *Molecules*, vol. 25, no. 18, p. 4320, 2020, doi: 10.3390/molecules25184320.

- [20] S. Lalani and C. L. Poh, "Flavonoids as Antiviral Agents for Enterovirus A71 (EV-A71)," *Viruses*, vol. 12, no. 2, p. 184, 2020, doi: 10.3390/v12020184.
- [21] C. R. Ferraz *et al.*, "Therapeutic Potential of Flavonoids in Pain and Inflammation: Mechanisms of Action, Pre-Clinical and Clinical Data, and Pharmaceutical Development," *Molecules*, vol. 25, no. 3, p. 762, 2020, doi: 10.3390/molecules25030762.
- [22] N. T. Nguyen, *Methods of Plant Research*. Hanoi National University, 2007.
- [23] Institute of Medical Materials, *List of Vietnamese medicinal plants*. Ha Noi: Science and Technology Publishing House, 2016.
- [24] J. Yang *et al.*, "Guidelines and definitions for research on epithelial–mesenchymal transition," *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, vol. 21, no. 6, pp. 341-352, 2020, doi: 10.1038/s41580-020-0237-9.
- [25] A. Barrallo-Gimeno, "The Snail genes as inducers of cell movement and survival: implications in development and cancer," *Development*, vol. 132, no. 14, pp. 3151-3161, 2005, doi: 10.1242/dev.01907.
- [26] P. K. Yadav, M. Ghosh, and M. Kataria, "Matrix Metalloproteinases (MMPs) in Cancer Immunotherapy," *Springer EBooks*, pp. 1-26, 2022, doi: 10.1007/978-981-16-1247-3_182-1.
- [27] Q.-Y. Zhang *et al.*, "Dihydromyricetin inhibits migration and invasion of hepatoma cells through regulation of MMP-9 expression," *World J. Gastroenterol.*, vol. 20, no. 29, p. 10082, 2014, doi: 10.3748/wjg.v20.i29.10082.
- [28] Y. Zhao, X. Liu, C. Ding, Y. Gu, and W. Liu, "Dihydromyricetin Reverses Thioacetamide-Induced Liver Fibrosis Through Inhibiting NF- κ B-Mediated Inflammation and TGF- β 1-Regulated of PI3K/Akt Signaling Pathway," *Front. Pharmacol.*, vol. 12, 2021, doi: 10.3389/fphar.2021.783886.
- [29] X. Zhou *et al.*, "Cucurbitacin B inhibits 12-O-tetradecanoylphorbol 13-acetate-induced invasion and migration of human hepatoma cells through inactivating mitogen-activated protein kinase and PI3K/Akt signal transduction pathways," *Hepatol. Res.*, vol. 42, no. 4, pp. 401-411, 2011, doi: 10.1111/j.1872-034x.2011.00933.x.
- [30] Y. Wang *et al.*, "MAPK1 promotes the metastasis and invasion of gastric cancer as a bidirectional transcription factor," *BMC Cancer*, vol. 23, no. 1, 2023, doi: 10.1186/s12885-023-11480-11483.
- [31] M. Keciuk, A. Gielecińska, A. Budzinska, M. Mojzycz, and R. Kontek, "Metastasis and MAPK Pathways," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 23, no. 7, p. 3847, 2022, doi: 10.3390/ijms23073847.
- [32] K. B. Reddy, S. M. Nabha, and N. Atanaskova, "Role of MAP kinase in tumor progression and invasion," *Cancer Metastasis Rev.*, vol. 22, no. 4, pp. 395-403, 2003, doi: 10.1023/a:1023781114568.