**TRANG THÔNG TIN VỀ LUẬN ÁN**

**Tên luận án:**

NGHIÊN CỨU THÀNH PHẦN HÓA HỌC VÀ ĐỘC TÍNH TRÊN DÒNG TẾ BÀO UNG THƯ TUYẾN TỤY PANC-1 CỦA CÂY BỒNG BỒNG (*CALOTROPIS  GIGANTEA),* HỌ TRÚC ĐÀO (APOCYNACEAE)

**Chuyên ngành** **:** Hóa Hữu Cơ

**Mã số** **:** 62 44 27 01

**Họ tên NCS** **:** Nguyễn Hữu Duy Khang

**Người hướng dẫn khoa học** **:**

+ Cán bộ hướng dẫn chính : PGS.TS. Nguyễn Trung Nhân

+ Cán bộ hướng dẫn phụ : PGS.TS. Tôn Thất Quang

**Cơ sở đào tạo** **:** Trường Đại Học Khoa Học Tự Nhiên Tp HCM

**1. TÓM TẮT NỘI DUNG LUẬN ÁN:**

Từ bộ phận rễ và lá của cây Bồng bồng (*Calotropis gigantea*)thu hái ở thành phố Phan Thiết tỉnh Bình Thuận*,* 37 hợp chất đã được phân lập với 10 hợp chất mới lần đầu tiên được công bố. Cấu trúc của các hợp chất được xác định thông qua các kết quả phân tích phổ cộng hưởng từ hạt nhân (1H NMR, 13C NMR, HSQC, HMBC và NOESY), khối phổ phân giải cao (HR-ESI-MS) và so sánh với các tài liệu tham khảo.

Kết quả thử nghiệm hoạt tính gây độc trên dòng tế bào ung thư tụy PANC-1, trong điều kiện nuôi cấy DMEM thời gian ủ 72 giờ, cho thấy các cao phân đoạn: CHCl3, EtOAc và *n*-BuOH của rễ thể hiện hoạt tính rất mạnh với giá trị IC50 lần lượt là: 0.084 (**g/mL), 0.073 (**g/mL) và 0.089 (**g/mL), so sánh với chất đối chứng dương Gemcitabine (IC50 = 1.52**g/mL). 21 trong số 31 hợp chất thử nghiệm có hoạt tính gây độc tế bào ung thư tụy PANC-1 với IC50 < 100 *μ*M. Kết quả thử nghiệm hoạt tính đã chỉ ra rằng nhóm hợp chất cardenolide cô lập được từ bộ phận rễ của cây Bồng bồng là nguyên nhân chính gây ra hoạt tính gây độc rất mạnh (IC50 < 1.00 *μ*M) trên dòng tế bào ung thư tụy PANC-1. Các hợp chất cô lập được từ cao chloroform của bộ phận lá cho thấy hoạt tính gây độc trung bình (IC50 > 35.0 *μ*M), so sánh với chất đối chứng dương Gemcitabine (IC50 = 5.80 *μ*M). Kết quả này hoàn toàn phù hợp với hoạt tính gây độc mạnh của các cao chiết của bộ phận rễ và lá cây Bồng bồng ban đầu.

Như vậy, kết quả nghiên cứu trong luận án này không những phát hiện được nhiều hợp chất có hoạt tính gây độc rất mạnh dòng tế bào ung thư tụy PANC-1, mà còn xác định được bộ phận rễ của cây Bồng bồng (*Calotropis gigantea*)là một nguồn dược liệu tự nhiên quí, đầy tiềm năng và cần có nhiều nghiên cứu chuyên sâu để phát triển thành sản phẩm phục vụ cho việc điều trị ung thư tuyến tụy.

**2. NHỮNG KẾT QUẢ MỚI CỦA LUẬN ÁN:**

Trong số37 hợp chất tinh khiết phân lập được, có 10 hợp chất mới lần đầu tiên được công bố, trong đó có 7 hợp chất mới được cô lập từ bộ phận rễ: caloside E **(DK3)**, caloside D **(DK4)**, caloside B **(DK5)**, caloside F **(DK6)**, caloside G **(DK7)**, caloside C **(DK8)**, caloside A **(DK11)**; và 3 hợp chất mới được cô lập từ lá: calofurfuralside A **(DK30)**, calofurfuralside B **(DK31)**,9′-methoxypinoresinol **(DK32)**, góp phần làm giàu danh mục các hợp chất tự nhiên trên thế giới từ nguồn dược liệu Việt Nam. Bên cạnh đó, luận án đã phát hiện thêm 16 hợp chất lần đầu tiên phân lập được từ cây Bồng bồng (*Calotropis gigantea*).

Các hợp chất nhóm cardenolide cô lập được từ bộ phận rễ cây Bồng bồng là nguyên nhân chính gây ra hoạt tính gây độc rất mạnh (IC50 ≤ 1.00 *μ*M) trên dòng tế bào ung thư tụy PANC-1, bao gồm: gofruside **(DK2)**,caloside E **(DK3)**, caloside D **(DK4)**, caloside B **(DK5)**, caloside F **(DK6)**, caloside G **(DK7)**, caloside C **(DK8)** và caloside A **(DK11)**. Các hợp chất cô lập được từ cao chloroform của bộ phận lá cho thấy hoạt tính gây độc trung bình (IC50 > 35.0 *μ*M) (trừ 3 hợp chất isoliquiritigenin **(DK17)**, calotropone **(DK22)** và 9′-methoxypinoresinol **(DK32)** có hoạt tính khá mạnh với giá trị IC50 lầnlượt là 3.30, 18.70 và 3.70 *μ*M).

**3. CÁC ỨNG DỤNG/ KHẢ NĂNG ỨNG DỤNG TRONG THỰC TIỄN HAY NHỮNG VẤN ĐỀ CÒN BỎ NGỎ CẦN TIẾP TỤC NGHIÊN CỨU**

Với các hợp chất đã được phân lập từ rễ cây Bồng bồng (*Calotropis gigantea*) có hoạt tính gây độc mạnh tế bào ung thư tụy PANC-1 *(in vitro)*, cần tiếp tục thử nghiệm trên mô hình *in vivo* nhằm tìm ra các hợp chất có khả năng ứng dụng vào lâm sàng.

Tiếp tục phân lập, xác định cấu trúc hóa học các hợp chất ở các cao phân đoạn còn lại của rễ và lá cũng như các bộ phận khác của cây Bồng bồng (hoa, mủ, quả, thân) để tìm kiếm thêm các nhóm hợp chất mới trong tự nhiên. Đồng thời nghiên cứu hoạt tính gây độc tế bào ung thư tụy của các hợp chất phân lập được trên các mô hình thử nghiệm *in vitro* và *in vivo*, nhằm xác định các hợp chất có hoạt tính mạnh, có khả năng ứng dụng vào lâm sàng.

|  |  |
| --- | --- |
|  **CÁN BỘ HƯỚNG DẪN 1 CÁN BỘ HƯỚNG DẪN 2** (Ký tên, họ tên) (Ký tên, họ tên) |  **NGHIÊN CỨU SINH** (Ký tên, họ tên) |

 **XÁC NHẬN CỦA CƠ SỞ ĐÀO TẠO**

**PHÓ HIỆU TRƯỞNG**

**INFORMATION THESIS**

**Thesis title** : STUDY ON THE CHEMICAL CONSTITUENTS OF *CALOTROPIS GIGANTEA* (APOCYNACEAE) AND THEIR CYTOTOXICITY AGAINST PANC-1 HUMAN PANCREATIC CANCER CELL LINE.

**Speciality** : Organic Chemistry

**Code** : 62 44 27 01

**PhD Student** : Nguyen Huu Duy Khang

 **Supervisor** : Assoc. Prof. Dr. Nguyen Trung Nhan

Assoc. Prof. Dr. Ton That Quang

INSTITUTE : UNIVERSITY OF SCIENCE-VNU. HCMC.

**1. ABSTRACT:**

From the roots and the leaves of *Calotropis gigantea*, which were collected in Phan Thiet City, Binh Thuan Province, 10 new compounds and 27 known ones were isolated. Their structures were elucidated based on the NMR, MS, and CD spectroscopic interpretation.

The CHCl3-, EtOAc-, and *n*-BuOH-soluble extracts showed significant cytotoxicity against PANC-1 human pancreatic cancer cell line under DMEM condition in 72 h incubation with the IC50 values of 0.084, 0.073, and 0.089 **g/mL, respectively, which were comparable to the positive control gemcitabine (IC50, 1.52**g/mL). Thus, 21 compounds showed potent cytotoxicity with the IC50 values < 100 *μ*M. These cytotoxicity results suggested that the cardenolide feature was the main cause of potent cytotoxicity (IC50 < 1.00 *μ*M) against PANC-1 human pancreatic cancer cell line. The isolated compounds from CHCl3-soluble extract of the leaves of *C.* *gigantea* exhibited average cytotoxicity with the IC50 values > 35.0 *μ*M, which were comparable to the positive control gemcitabine (IC50 = 5.80 *μ*M). This result was consistent with the preliminary screening of the roots and the leaves of *C.* *gigantea* for cytotoxicity against PANC-1 cells.

This dissertation led to the identifications of new compounds, and their cytotoxicity against PANC-1 cells was examined. Thus, *C. gigantea* is a valuable medicinal plant, which can be used as treatment for pancreatic cancer. The further investigation should be carried out to develop new products to treat pancreatic cancer.

**2. NEW RESULTS:**

Among of 37 isolated compounds, 10 new compounds were reported in this dissertation. 7 new compounds, caloside E **(DK3)**, caloside D **(DK4)**, caloside B **(DK5)**, caloside F **(DK6)**, caloside G **(DK7)**, caloside C **(DK8)** and caloside A **(DK11)**, were isolated from the roots of *C. gigantea*. 3 new compounds, calofurfuralside A **(DK30)**, calofurfuralside B **(DK31)**, and 9′-methoxypinoresinol **(DK32)**, were isolatedfrom the leaves of *C. gigantea.* Moreover, 16 compounds were first isolated from *C. gigantea*.

The cardenolic compounds showed significant cytotoxicity against PANC-1 cells under the normoglycemic condition with the IC50 < 1.00 *μ*M. These compounds from the roots of *C. gigantea* were identified as gofruside **(DK2)**,caloside E **(DK3)**, caloside D **(DK4)**, caloside B **(DK5)**, caloside F **(DK6)**, caloside G **(DK7)**, caloside C **(DK8)**, and caloside A **(DK11)**. Isoliquiritigenin **(DK17)**, calotropone **(DK22),** and 9′-methoxypinoresinol **(DK32)** were isolated from the leaves of*C. gigantea* showed potent cytotoxicity with the IC50 values of 3.30, 18.70, and 3.70 *μ*M, respectively.

**3. APPLICATIONS/APPLICABILITY IN PRACTISE OR PROBLEMS NEEDED TO CONTINUE TO STUDY RESEARCH**

The further *in vivo* cytotoxicity assay of the potent compounds should be carried out to find lead compounds, which could be applied to clinical trial.

The further investigation on chemical constituents and *in vitro/in vivo* cytotoxicity against PANC-1 cells of other parts of *Calotropis gigantea* (e.g. flower, latex, stem, and fruit) will be carried out to find the new natural compounds.

|  |  |
| --- | --- |
|  **SUPERVI SOR 1 SUPERVISOR 2**  (Sign, full name) (Sign, full name) |  **PHD STUDENT** (Sign, full name) |

Assoc. Prof. Dr. Nguyễn Trung Nhân Assoc. Prof. Dr. Tôn Thất Quang Nguyễn Hữu Duy Khang

 **CONFIRMATION OF THE UNIVERSITY OF SCIENCE**

**VICE PRESIDENT**

 **Tran Le Quan**