**TÓM TẮT THÔNG TIN VỀ LUẬN ÁN**

Tên đề tài luận án: **Nghiên cứu tạo mô hình nuôi tế bào 2D, 3D dùng để sàng lọc các cao chiết thực vật có độc tính trên tế bào ung thư vú, tế bào gốc ung thư vú VN9 CD44+/CD24-**

Ngành: Sinh lý học người và động vật

Mã số ngành: 62420104

Họ tên nghiên cứu sinh: **Phan Lữ Chính Nhân**

Khóa đào tạo: 2014 – đợt 2

Người hướng dẫn khoa học: GS.TS. Trương Đình Kiệt

Cơ sở đào tạo: Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQG-HCM

1. TÓM TẮT NỘI DUNG LUẬN ÁN

Nghiên cứu tạo ra một mô hình 2D và 3D tế bào ung thư vú và tế bào gốc ung thư vú từ dòng tế bào VN9 để có thể chọn lọc 34 cao chiết thực vật có độc tính trên đối tượng này, cụ thể các nội dung: (1) Phân lập và làm giàu quần thể tế bào gốc ung thư vú từ dòng tế bào VN9; (2) Xây dựng được mô hình sàng lọc các cao chiết thực vật có độc tính trên tế bào ung thư vú, gốc ung thư vú dạng lớp đơn 2D và dạng khối tế bào 3D; (3) Ứng dụng mô hình để sàng lọc trên nguồn tài nguyên có sẵn: thư viện 34 cao chiết tự nhiên thô từ đó phân tích và đánh giá được hiệu quả sàng lọc của mô hình tế bào gốc ung thư vú. Kết quả cho thấy đã phân lập thành công quần thể tế bào gốc ung thư vú người Việt Nam từ dòng VN9 với kiểu hình CD44+/CD24-, xây dựng thành công mô hình 2D, 3D để đánh giá độc tính của các ứng viên dựa trên thuốc chuẩn Doxorubicin và Tirapazamine. Sàng lọc được 3 cao chiết có độc tính mạnh là E17, E18 và E20, đây là các ứng viên tiềm năng để phát triển các thuốc gây độc với tế bào ung thư vú và tế bào gốc ung thư vú.

1. NHỮNG KẾT QUẢ MỚI CỦA LUẬN ÁN
* Phân lập thành công tế bào gốc ung thư vú từ dòng tế bào ung thư vú người Việt Nam VN9 có kiểu hình CD44+/CD24- với tỉ lệ 93%
* Xây dựng được mô hình nuôi 2D, 3D tế bào ung thư vú và tế bào gốc ung thư vú trong sàng lọc chất có độc tính tế bào
* Xác định được một số đặc điểm của khối cầu VN9 CD44+/CD24- như: (i) kháng Doxorubicin cao hơn khối cầu VN9; (ii) So với tế bào VN9 CD44+/CD24- nuôi cấy 2D: nhạy cảm hơn với Tirapazamine, biểu hiện cao hơn các gen liên quan đến ung thư DNMT3B, BRCA1, p53, AKT1 và các gen mã hóa các phân tử bám dính E-Cadherin, N-CAM, Ep-CAM, V-CAM; (iii) Có thể được sử dụng để sàng lọc các hợp chất nhắm vào các quần thể tế bào hypoxia.
* Mô hình nuôi 2D tế bào VN9 CD44+/CD24- cho thấy hiệu quả cao trong sàng lọc thư viện cao chiết thô tự nhiên
* Đã tuyển chọn được 3 cao chiết có độc tính tế bào tiềm năng từ 34 cao chiết đã sàng lọc là: (i) E17, cao chiết methanol từ thân cây Sao đen – Hopeo odorata; (ii) E18, (2) cao chiết methanol từ vỏ thân cây Sao đen (E18); (iii) E20, cao chiết methanol từ lá cây Làu táu trắng Vatica odorata (E20). Cao chiết vỏ thân Sao đen Hopeo odorata làm thay đổi chu kì tế bào và cảm ứng tế bào VN9 CD44+/CD24- chết theo chu trình apoptosis, có thể là ứng viên để phát triển thuốc phục vụ cho liệu pháp nhắm trúng đích tế bào gốc ung thư vú đặc biệt lên quan đến các quần thể tế bào hypoxia.
1. CÁC ỨNG DỤNG/KHẢ NĂNG ỨNG DỤNG TRONG THỰC TIỄN HAY NHỮNG VẤN ĐỀ CÒN BỎ NGỎ CẦN TIẾP TỤC NGHIÊN CỨU
* Kết quả của đề tài có thể được sử dụng làm tiền đề và phát triển lên mô hình sàng lọc thuốc cá thể hóa ở ung thư vú, đặc biệt nhắm trúng đích tế bào gốc ung thư vú.
* Có thể xây dựng mô hình nuôi cấy này trên các dòng tế bào ung thư khác phục vụ cho sàng lọc các hợp chất có độc tính
* Cần tiếp tục nghiên cứu trên khối u vú tươi để so sánh và đánh giá hiệu quả với mô hình được tạo từ dòng tế bào ung thư vú, tế bào gốc ung thư vú.

|  |  |
| --- | --- |
| CÁN BỘ HƯỚNG DẪN**GS.TS. Trương Đình Kiệt** | NGHIÊN CỨU SINH**Phan Lữ Chính Nhân** |

XÁC NHẬN CỦA CƠ SỞ ĐÀO TẠO

PHÓ HIỆU TRƯỞNG

**TRẦN LÊ QUAN**

**THESIS INFORMATION**

Thesis tittle: **Studying on establishing 2D and 3D cell culture models to screen toxic plant extracts on breast cancer cells, breast cancer stem cells VN9 CD44+/CD24-**

Speciality: Human and Animal Physiology

Code: 62420104

Name of PhD student: **Phan Lu Chinh Nhan**

Academic year: 2014

Supervisor: Professor Truong Dinh Kiet, PhD.,

At VNUHCM – University of Science

1. SUMMARY

Research on establishing 2D and 3D model of breast cancer cells and breast cancer stem cells from the VN9 cell line to screen 34 toxic plant extracts on this subject, specifically the contents: (1) Isolation and enrichment of breast cancer stem cell populations from VN9 cell line; (2) Establishing a screening model for toxic plant extracts on breast cancer cells, breast cancer stem cells in 2D and 3D cell culture model; (3) Applying the model to screen on available resources: a library of 34 raw natural extracts from which to analyze and evaluate the screening efficiency of the breast cancer stem cell model. The results show that the Vietnamese breast cancer stem cell population has been successfully isolated from the VN9 cell line with the phenotype CD44+/CD24-, and successfully establishing 2D and 3D cell culture models to evaluate the toxicity of the candidates based on standard drugs, Doxorubicin and Tirapazamine. Resulting in three extracts with strong toxicity, E17, E18 and E20, which are potential candidates to develop drugs that are toxic to breast cancer cells and breast cancer stem cells.

1. NOVELTY OF THESIS

- Success in isolated breast cancer stem cells from Vietnamese breast cancer cell line VN9 which has phenotype CD44+/CD24- with the rate of 93%.

- Susscess in establishing 2D and 3D models of breast cancer cells and breast cancer stem cells in screening of cytotoxic substances.

- Identify some characteristics of VN9 CD44+/CD24- sphere such as: (i) higher resistance to Doxorubicin than VN9 sphere; (ii) Compared with 2D cultured VN9 CD44+/CD24- cells: more sensitive to Tirapazamine, higher expression of cancer-related genes DNMT3B, BRCA1, p53, AKT1 and genes encoding adhesion molecules E-Cadherin, N-CAM, Ep-CAM, V-CAM; (iii) Can be used to screen for compounds that target hypoxia cell populations.

- 2D culture model of VN9 CD44+/CD24- cells shows high efficiency in screening natural crude extracts library.

- Three extracts with potential cytotoxicity have been selected from 34 extracts: (i) E17, methanol extract from the trunk of *Hopeo odorata*; (ii) E18, (2) methanol extract from the bark of *Hopeo odorata* (E18); (iii) E20, methanol extract from leaves of *Vatica odorata* (E20). *Hopeo odorata* bark extract alters cell cycle and induces VN9 CD44+/CD24- cell death by apoptosis, which may be a candidate for drug development for targeted breast cancer stem cell specifically related to hypoxia cell populations.

1. APPLICATIONS/ APPLICABILITY/ PERSPECTINE

- The results of the study can be used as a premise and develop a personalized drug screening model in breast cancer, especially targeting breast cancer stem cells.

- It is possible to establish this culture model on other cancer cell lines for screening for toxic compounds.

- It is necessary to continue to study on fresh breast tumors to compare and evaluate the effectiveness with models created from breast cancer cell lines, breast cancer stem cells.

|  |  |
| --- | --- |
| SUPERVISOR**Professor Truong Dinh Kiet** | PhD STUDENT**Phan Lu Chinh Nhan** |

CONFIRMATION UNIVERSITY OF SCIENCE

VICE PRESIDENT

**TRAN LE QUAN**