



Tạp chí Khoa học và Kinh tế Phát triển
Trường Đại học Nam Cần Thơ

Website: jsde.nctu.edu.vn



ĐÁNH GIÁ SƠ LƯỢC VỀ TIỀM NĂNG ĐIỀU TRỊ BỆNH UNG THƯ CỦA CÁC DẪN XUẤT CHALCONE

Nguyễn Cường Quốc¹, Nguyễn Duy Tuấn², Nguyễn Ngọc Lê², Trần Duy Khang², Nguyễn Minh Huệ³ và Trần Quang Đệ^{1*}

¹ Khoa Khoa học Tự nhiên, Trường Đại học Cần Thơ

² Trường Đại học Nam Cần Thơ

³ Công ty Bảo vệ thực vật An Hưng Phát - TP Hồ Chí Minh

*Người chịu trách nhiệm bài viết: Trần Quang Đệ (email: tqde@ctu.edu.vn)

Ngày nhận bài: 10/11/2022

Ngày phản biện: 25/11/2022

Ngày duyệt đăng: 5/12/2022

Title: A general review of the potential of cancer treatment from chalcone derivatives

Keywords: anticancer, biological activities, cell, chalcone, derivatives

Từ khóa: chalcone, chống ung thư, dẫn xuất, hoạt động sinh học, tế bào

ABSTRACT

Chalcone and chalcone derivatives have been receiving much attention as novel lead compounds with strong anticancer activity in preclinical and clinical trials. The chalcone family demonstrated potential in vitro and in vivo activity against cancers via multiple mechanisms, including cell cycle disruption, autophagy regulation, apoptosis induction, and immunomodulatory and inflammatory mediators. It represented a promising strategy to develop chalcones as novel anticancer agents. In this review, we reviewed properties, biosynthesis and structural diversity of chalcones. Then, we presented the synthesis of chalcones and their biological activities.

TÓM TẮT

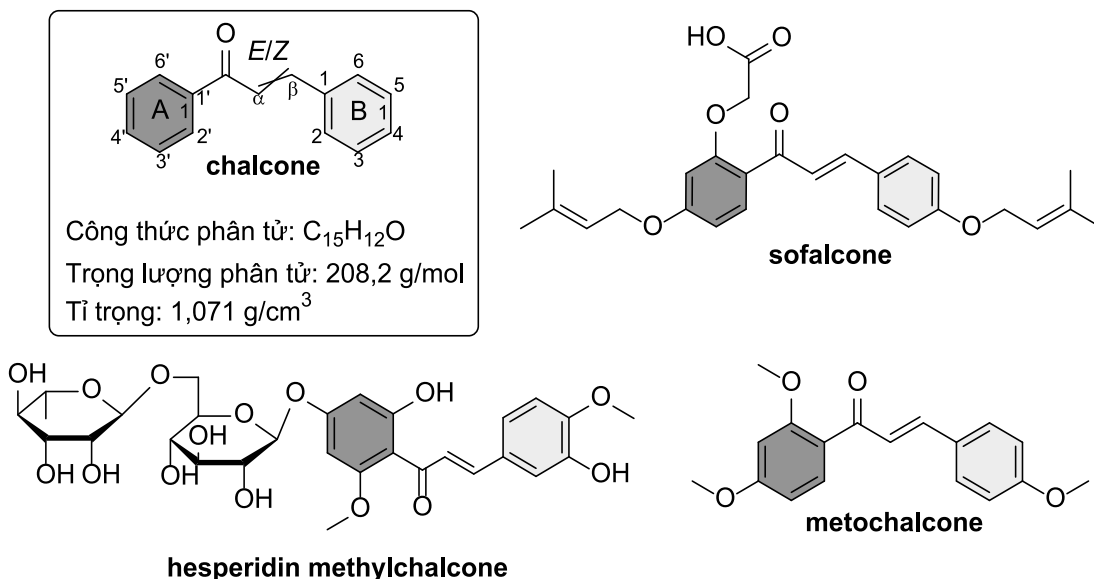
Các hợp chất chalcone và các dẫn xuất của chúng đang được quan tâm như các hợp chất dẫn đường mới mang hoạt tính chống ung thư mạnh mẽ trong các thử nghiệm tiền lâm sàng và thử nghiệm lâm sàng. Các hợp chất chalcone đã chứng minh hoạt động mạnh mẽ trong các mô hình in vitro và in vivo chống lại bệnh ung thư thông qua nhiều cơ chế, bao gồm phá vỡ chu kỳ tế bào, điều hòa tự động, cảm ứng apoptosis, và các chất trung gian điều hòa miễn dịch và viêm. Các hợp chất chalcone thể hiện một chiến lược đầy hứa hẹn để phát triển chúng như một chất chống ung thư mới. Trong bài đánh giá này, chúng tôi xem xét các đặc tính, sinh tổng hợp và đa dạng cấu trúc của các hợp chất chalcone và sau đó trình bày cách tổng hợp và các hoạt động sinh học của chúng

1. GIỚI THIỆU

Ung thư là do sự phát triển không kiểm soát của các tế bào đột biến và là một căn bệnh đa nguyên nhân, ung thư cướp đi sinh mạng của hàng triệu người mỗi năm. Nguồn gốc và sự tiến triển của bệnh ung thư vô cùng phức tạp. Một loạt các chiến lược điều trị được áp dụng cho điều trị ung thư bao gồm phẫu thuật, hóa trị, xạ trị,... các kỹ thuật này thường được sử dụng một mình hoặc kết hợp để đạt được hiệu quả tốt nhất. Hiện nay việc phát triển các loại thuốc có khả năng điều trị ung thư thông qua con đường uống hoặc tiêm tĩnh mạch được xem là đơn giản và

thuận tiện, các loại thuốc này phù hợp với nhiều loại bệnh nhân cần điều trị. Các hợp chất có nguồn gốc từ thực vật có thể nhắm vào các mục tiêu phân tử quan trọng gây ra sự phát sinh và tiến triển của ung thư. Do đó, các nhà khoa học đang tận dụng các kiến thức truyền thống về cây thuốc và việc khai thác bền vững các sản phẩm tự nhiên để tổng hợp các loại thuốc chống ung thư mới, mạnh hơn và hiệu quả hơn [1].

Chalcone là một trong những flavonoid có hoạt tính sinh học với tiềm năng điều trị liên quan đến một loạt các hoạt tính sinh học đã được nghiên cứu tiền lâm sàng và lâm sàng (Hình 1).



Hình 1. Cấu trúc hoá học của chalcone và các thuốc chalcone đã được phê duyệt cho thử nghiệm lâm sàng

(Cấu trúc các hợp chất được vẽ bằng ChemDraw 21)

Những năm gần đây, đã có nhiều nghiên cứu xoay quanh các hợp chất chalcone như là tác nhân chống ung thư, chống viêm, chống đái tháo đường, chất chống oxy hóa, kháng khuẩn và chống sốt rét [2],[3],[4]. Quan trọng hơn, một số hợp chất chalcone đã được chấp thuận sử dụng trên thị trường và lâm sàng cho các tình trạng sức

khỏe khác nhau như metochalcone (lợi tiểu), hesperidin methylchalcone (bảo vệ mạch máu) và sofalcone (viêm dạ dày ruột và loét). Các hợp chất chalcone có khung cơ bản là 1,3-diaryl-2-propen-1-one, có thể được biến đổi một cách thuận tiện để thay đổi các hoạt động sinh học của các phân tử này. Bằng cách thêm các nhóm chức

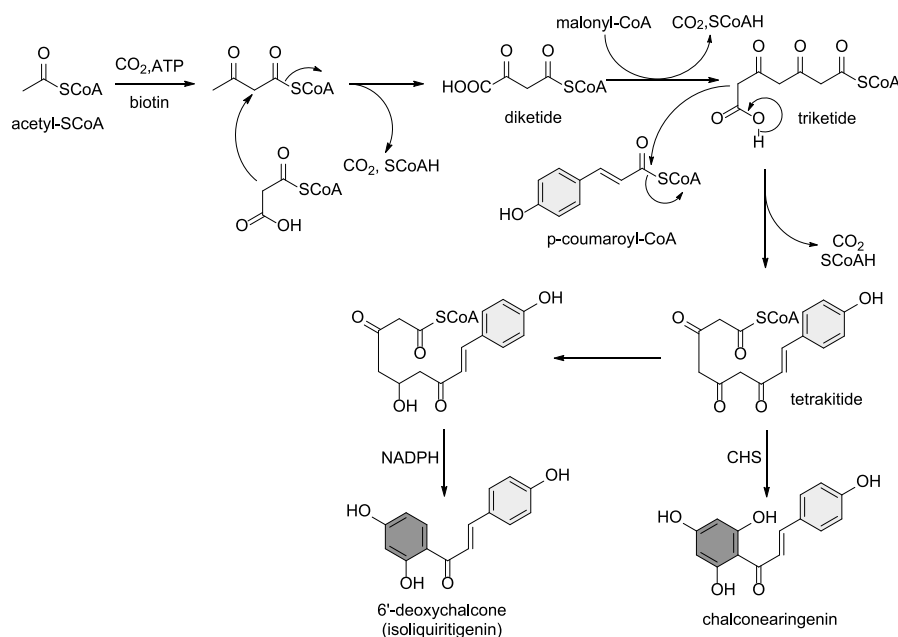
khác nhau (aryls, halogen, hydroxyl, cacboxyl, phenyl,...). Do đó, chalcone là giàn giáo dẫn đường cho sự phát triển của các chất chống ung thư mới. Trong bài đánh giá này, chúng tôi tập trung vào các chiến lược hóa được được sử dụng để thiết kế và phát triển các chalcone cho mục tiêu chống ung thư vú, một số cơ chế hoạt động cơ bản chống ung thư vú được mô tả và được tóm tắt trong bài đánh giá này.

2. PHƯƠNG TIỆN VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1 Sinh tổng hợp của Chalcone

Một số báo cáo đã được công bố về quá trình sinh tổng hợp của chalcone trong đó nghiên cứu đáng tin cậy nhất được mô tả bởi Andersen và Markham (2006) [5]. Trong cách tiếp cận sinh tổng hợp, sự hình thành chalcone là sự hội tụ của hai con đường phát sinh sinh học: vòng A của chalcone thường là loại phloroglucinol có nguồn gốc từ con đường acetate và vòng B bắt nguồn từ

tiền chất phenylpropanoid được tổng hợp thông qua con đường shikimate. Một phenylpropanoid CoA (*p*-coumaroyl CoA) được ngưng tụ với ba phân tử malonyl coenzyme A (malonyl-CoA), tạo ra tiền chất tetraketide. Hơn nữa, tetraketide này có thể được cho là trải qua chu trình hoá theo hai con đường khác nhau (Hình 2) để tạo thành chalcone. Con đường chủ yếu, tetraketide tham gia vào chu trình tạo thành chalcone với sự có mặt của enzyme chalcone synthase (CHS-hoạt động như một chất xúc tác) và tạo ra chalconaringenin (vòng A). Con đường thứ hai, tetraketide trải qua quá trình khử bởi sự hiện diện của NADPH và sau đó tạo ra 6'-deoxychalcone (isoliquiritigenin) với sự hiện diện của chalcone synthase. Do đó, NADPH reductase của tri- hoặc tetraketide là bằng chứng cho sự hình thành nhiều 6'-deoxychalcone trong *Leguminosae*.

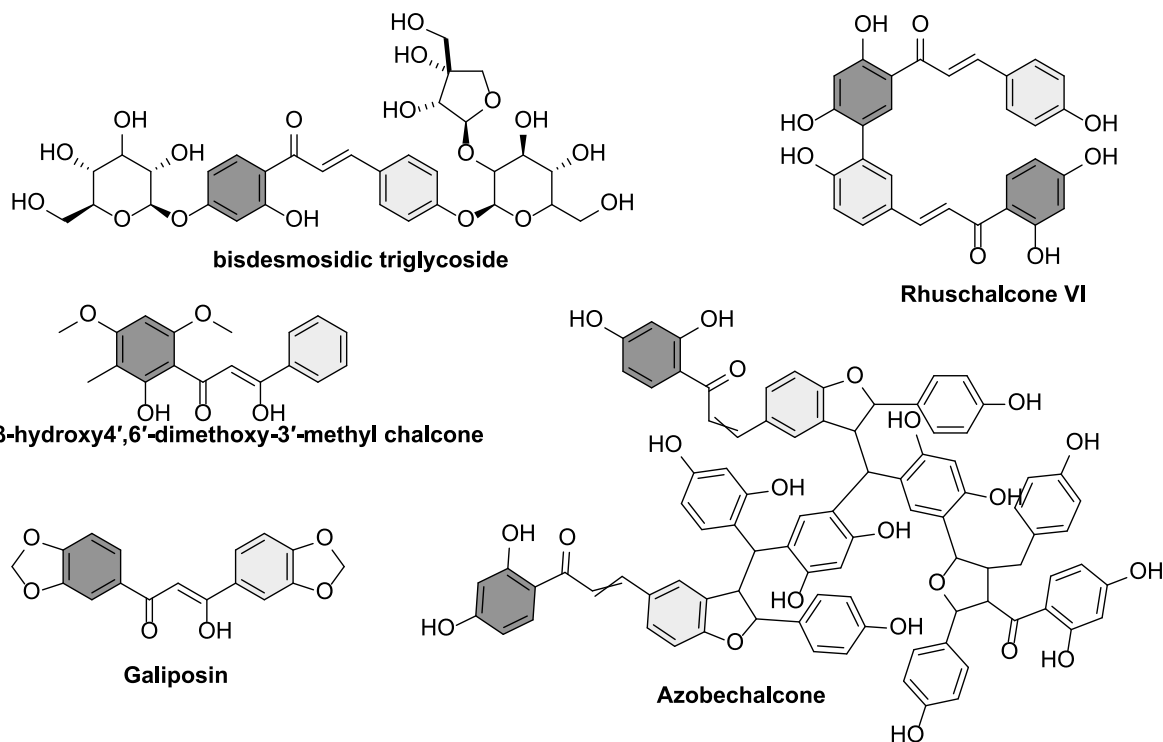


Hình 2. Quá trình sinh tổng hợp chalcone thông qua chu trình tetraketide với sự hiện diện của chalcone synthase cũng như sự khử tetraketide khi có mặt của NADPH reductase (Cấu trúc các hợp chất được vẽ bằng ChemDraw 21)

2.2 Phân lập chalcone trong tự nhiên

Chalcone với các nhóm thế đơn giản như hydroxyl, methoxyl, phenyl và glycoside thường phổ biến trong tự nhiên. Họ chalcone có sự đa dạng về cấu trúc, chúng phân bố rộng rãi ở các bộ phận khác nhau (rễ, thân rễ, thân gỗ, chồi, lá, hoa và hạt) của các loài thuộc chi *Angelica*, *Sophora*, *Glycyrrhiza*, *Humulus*, *Scutellaria*, *Parartocarpus*, *Ficus*, *Dorstenia*, *Morus*, *Artocarpus*. Tuy nhiên, một số chalcone có liên kết lạ cũng đã được phân lập từ nguồn thực vật (Hình 3). Một số ví dụ đặc trưng cho các chalcone được phân lập, hai chalcones β -OH mới lạ đã được báo cáo từ nguồn thực vật tự nhiên. Galiposin được phân lập từ *Galipea granulosa* và là bis(methylenedioxy) chalcone đầu tiên được báo cáo trong các tài liệu từ nguồn tự nhiên. Tương tự, 2' β -hydroxy4',

6'-dimethoxy-3'-methyl chalcone thu được từ các bộ phận trên mặt của *Leptospermum scoparium*. Một triglycoside bisdesmosidic được phân lập từ rễ của *Glycyrrhiza aspera* (họ Leguminosae) là loại chalcone hiếm có liên kết mới lạ từ ba phân tử đường đã được báo cáo. Hợp chất Rhuschalcone VI được phân lập từ *Rhus pyroides* là một bichalcone được hình thành thông qua liên kết C-C giữa hai đơn vị isoliquiritigenin, liên kết C-C bichalcone này rất hiếm trong tự nhiên. Azobechalcone được phân lập từ *Lophira alata*, là oligomeric chalcone không phổ biến được hình thành thông qua sự ngưng tụ của sáu phân tử isoliquiritigenin (chalcone đơn chất). Việc phân lập và xác định chính xác cấu trúc của các phân tử này là rất khó khăn nếu không có đầy đủ các dữ liệu từ phổ 2D NMR.

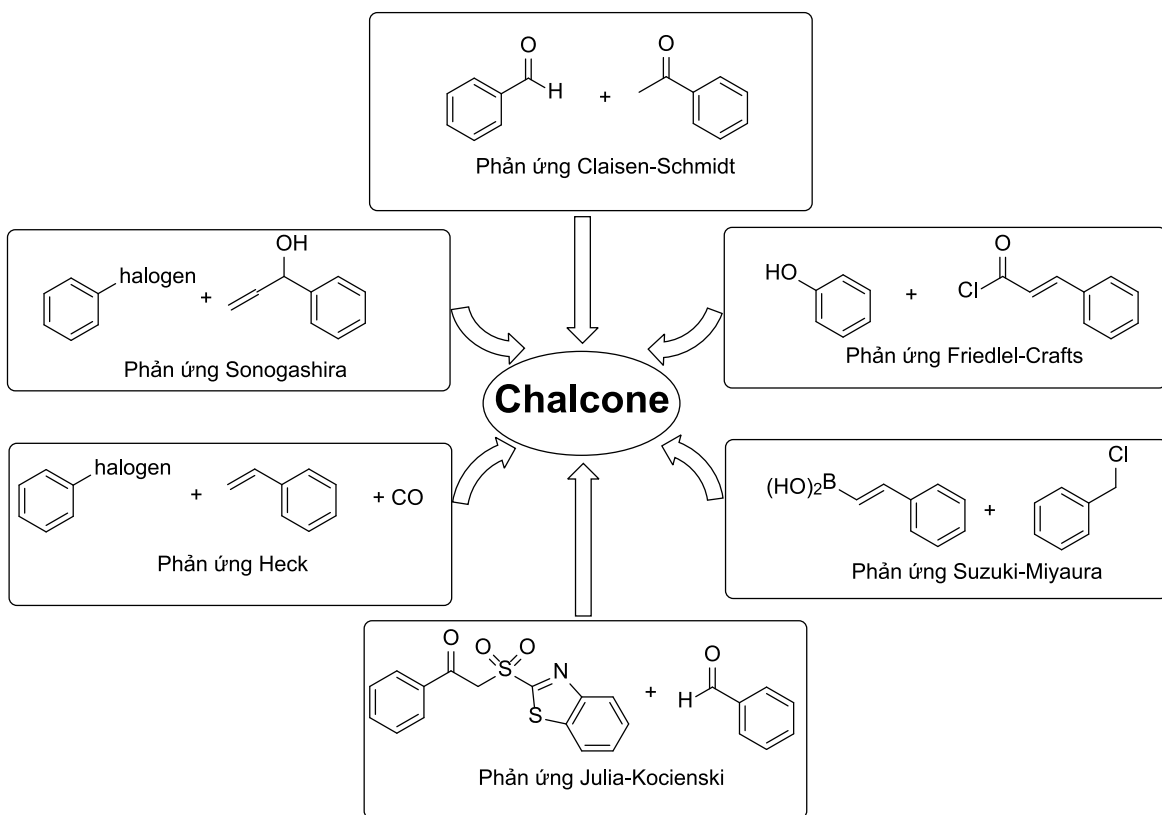


Hình 3. Một số chalcone được phân lập từ các nguồn thực vật ngoài tự nhiên
(Cấu trúc các hợp chất được vẽ bằng ChemDraw 21)

2.3 Tổng hợp chalcone trong phòng thí nghiệm

Các hợp chất chalcone có cấu trúc hóa học ở dạng đồng phân trans- (E) hoặc cis- (Z) với hai vòng thơm (vòng A và B) được nối với nhau bằng ba cacbon không no (α , β -cacbonyl). Trong hầu hết các trường hợp, đồng phân trans ổn định hơn về mặt nhiệt động lực học, và do đó, nó là cấu hình chủ yếu giữa các chalcone [6]. Có rất nhiều phương pháp để tổng hợp

chalcone, trong đó phương pháp cơ bản nhất là sự ngưng tụ của hai hệ thơm (với các nhóm nucleophin và electrophin) để tạo ra khung chalcone bao gồm sự ngưng tụ Claisen-Schmidt, phản ứng Heck, phản ứng Sonogashira, phản ứng ghép cặp Suzuki-Miyaura, phản ứng Friedlel-Crafts, phản ứng Julia-Kocienski, phản ứng Witig (Hình 4).



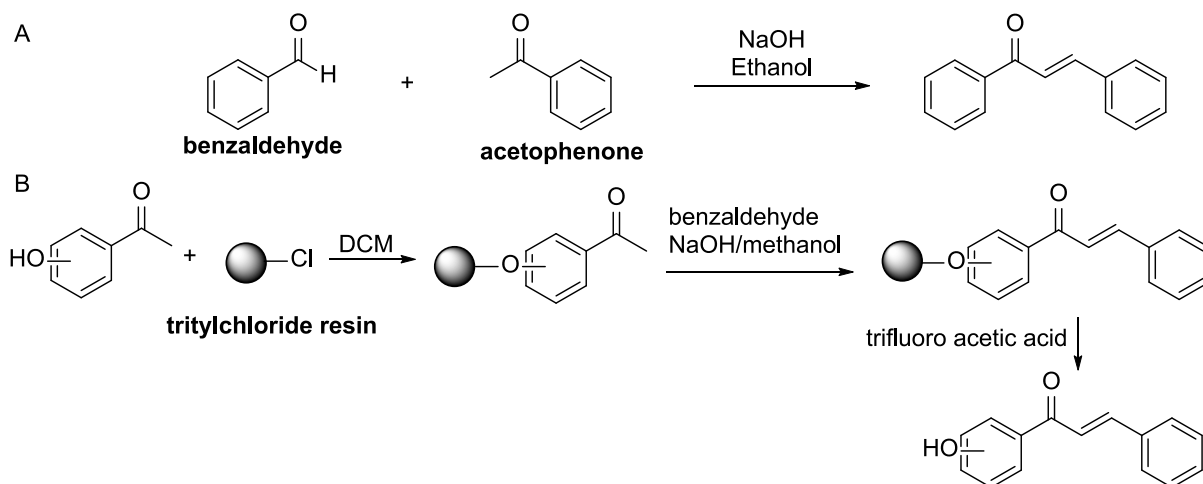
Hình 4. Một số phản ứng tổng hợp chalcone thường gặp
(Cấu trúc các hợp chất được vẽ bằng ChemDraw 21)

Trong số tất cả các phương pháp, phương pháp ngưng tụ Claisen-Schmidt là một trong những cách tổng hợp, điều chế chalcone phổ biến nhất. Đây là phương pháp thuận tiện khi ngưng tụ cùng một đương lượng benzaldehyde và acetophenone trong điều kiện có mặt của

dung dịch kiềm (thường là KOH hoặc NaOH) và alcohol (thường là EtOH hoặc MeOH) (Hình 5A) [7]. Phản ứng tổng hợp pha rắn Claisen-Schmidt cũng được thực hiện để điều chế chalcone bằng cách sử dụng chất mang là nhựa (2-chlorotrytilchloride resin). Các dẫn

xuất hydroxy-acetophenone chủ yếu liên kết với nhựa và sau đó phản ứng benzaldehyde với xúc tác là kiềm (NaOH) trong methanol. Các

hydroxy-chalcone được tạo thành được giải phóng bằng cách bổ sung trifluoro acetic acid (Hình 5B) [8].



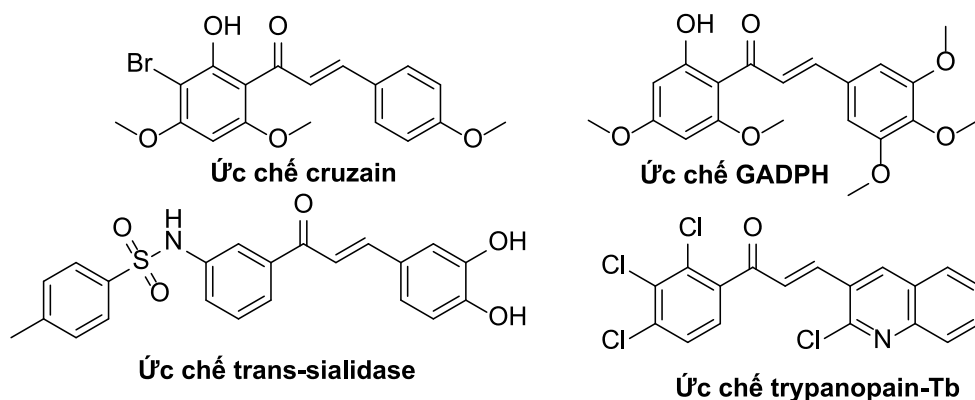
Hình 5. Đại diện loại phản ứng ngưng tụ Claisen-Schmidt (A) và phản ứng ngưng tụ Claisen-Schmidt pha rắn (B) để điều chế chalcone
(Cấu trúc các hợp chất được vẽ bằng ChemDraw 21)

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1 Chất chống ký sinh trùng

Một số chalcones tự nhiên và tổng hợp hoặc bán tổng hợp được ghi nhận là ứng cử viên chống nhiễm ký sinh trùng tiềm năng bằng cách ức chế các mục tiêu phân tử khác nhau. Một nghiên cứu về sự đa dạng của các dẫn xuất chalcone nhằm các mục tiêu điều trị nhiễm ký

sinh trùng khác nhau đã được phân tích. Các mục tiêu có tên là cruzain1/2, trypanopain-Tb, trans-sialidase, glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH), và fumarate reductase được báo cáo là quan trọng đối với hoạt động chống ký sinh trùng *T. cruzi* và *L. donovani* (Hình 6).



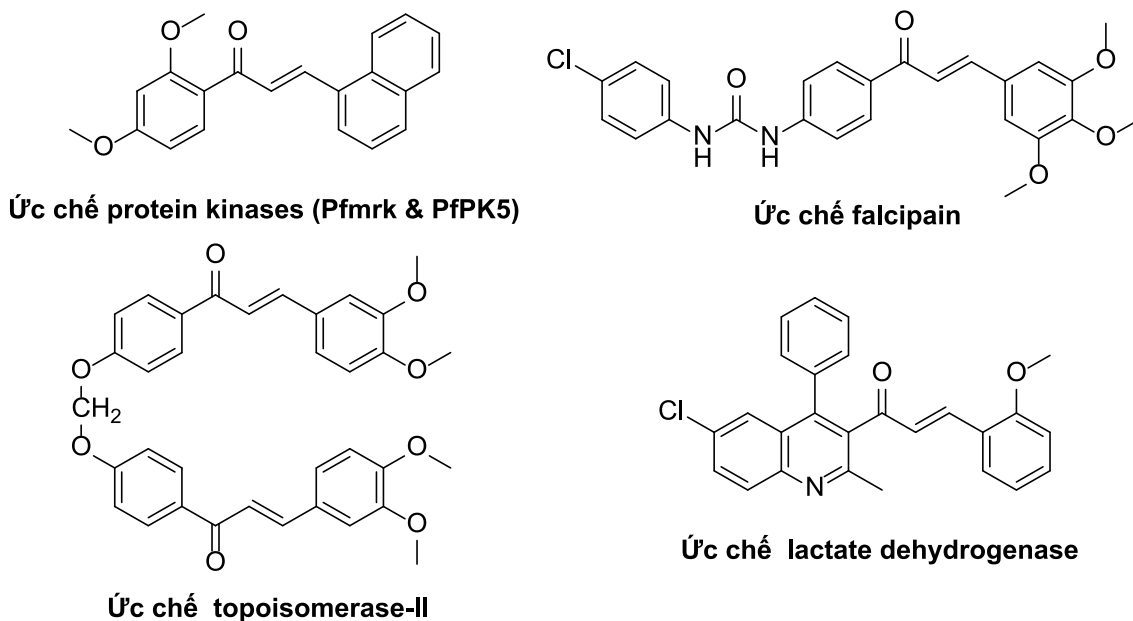
Hình 6. Chalcone là chất chống ký sinh trùng bằng cách nhắm mục tiêu ức chế các thụ thể khác nhau

(Cấu trúc các hợp chất được vẽ bằng ChemDraw 21)

3.2 Chất chống virus

Các hợp chất chalcone cũng chống sốt rét, việc ức chế falcipain-1/2, β -hematin, topoisomerase-II, plasmepsin-II, lactate dehydrogenase, protein kinase (Pfmrk và PfPK5), và tan máu do sorbitol là các đặc điểm

quan trọng. Chalcone nhắm mục tiêu vào DEN-1 NS3, neuraminidase, integrationse/protease, các mục tiêu này được coi là quan trọng đối với hoạt động chống lại các loại virus trong các trường hợp chống lại HIV, H1N1, sốt xuất huyết, bại liệt.



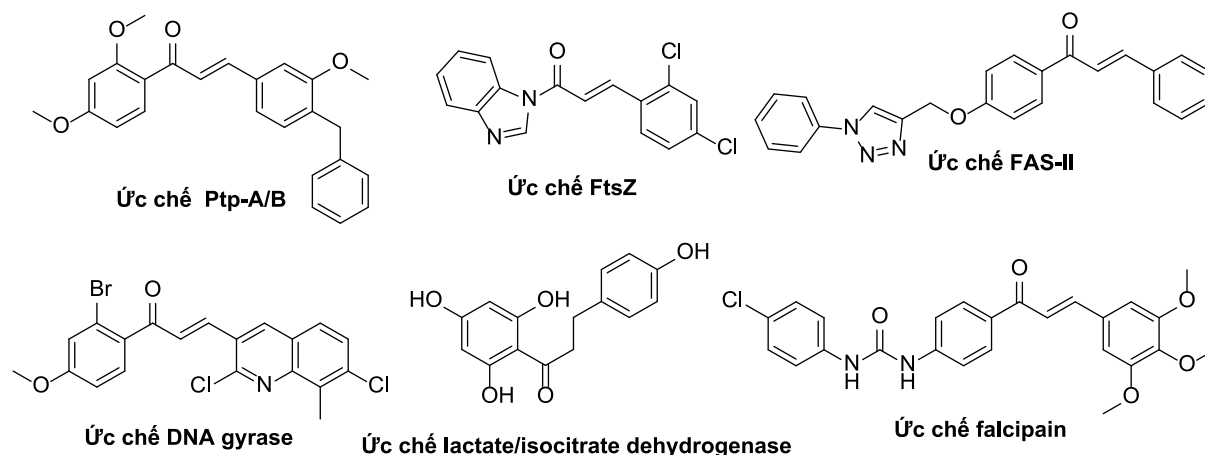
Hình 7. Chalcone là chất chống virus bằng cách nhắm mục tiêu ức chế các thụ thể khác nhau

(Cấu trúc các hợp chất được vẽ bằng ChemDraw 21)

3.3 Chất kháng vi khuẩn và chống nấm

Chalcones cho thấy hoạt động kháng vi khuẩn đầy hứa hẹn bằng cách ức chế các mục tiêu là protein tyrosine phosphatase A và B (Ptp-A/B), lactate/Isocitrate dehydrogenase, FtsZ, FAS-II, NorA efflux pump và DNA gyrase (Hình 8). Đối với khả năng chống nấm,

fatty acid synthase, chitin synthase và β -(1,3)-glucan synthase được báo cáo là các mục tiêu nổi bật, là các yếu tố góp phần quan trọng vào quá trình sinh trưởng của nấm, vì vậy việc nhắm mục tiêu ức chế vào các thụ thể này của các chalcone là cần thiết cho hoạt động chống nấm mạnh mẽ.



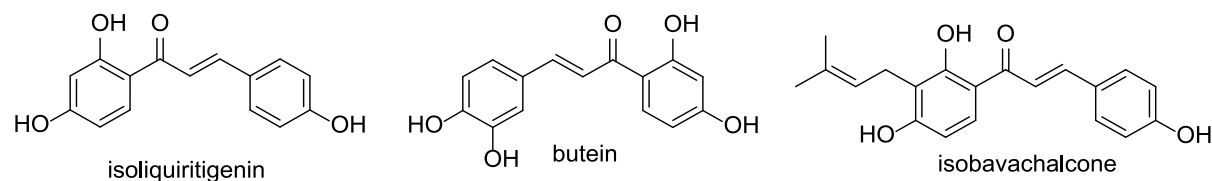
Hình 8. Chalcone là chất kháng vi khuẩn bằng cách nhắm mục tiêu ức chế các thụ thể khác nhau

(Cấu trúc các hợp chất được vẽ bằng ChemDraw 21)

3.4 Một số chalcone là chất chống ung thư mạnh được phân lập từ tự nhiên

Một số chalcones được phân lập từ các loài thực vật tự nhiên cho thấy hiệu quả chống lại

các loại ung thư mạnh, chẳng hạn như isoliquiritigenin, butein và isobavachalcone (Hình 9).



Hình 9. Một số chalcone được phân lập từ tự nhiên cho thấy hiệu quả chống ung thư mạnh

(Cấu trúc các hợp chất được vẽ bằng ChemDraw 21)

Cụ thể, isoliquiritigenin là một hợp chất được phân lập từ rễ cam thảo, isoliquiritigenin được cho là có tiềm năng điều trị chống lại các bệnh ung thư khác nhau, bao gồm ung thư vú,

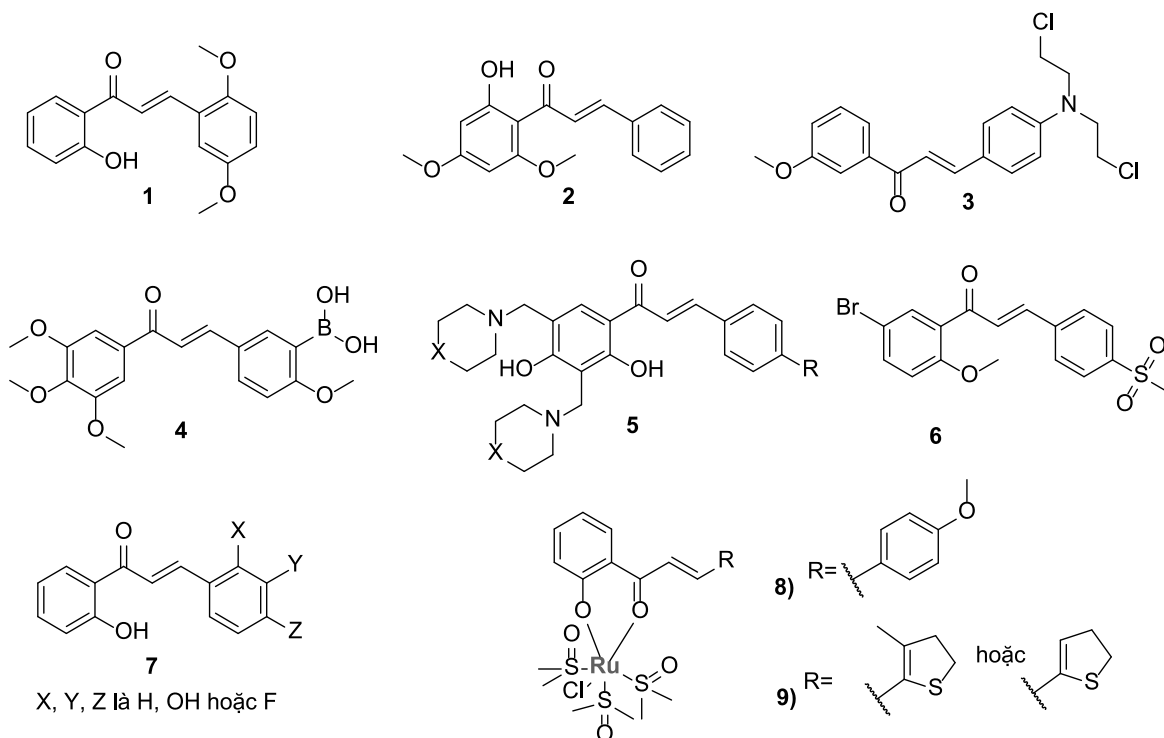
ung thư ruột kết, ung thư đường tiêu hóa, ung thư phổi, ung thư buồng trứng, bệnh bạch cầu và khối u ác tính. Isoliquiritigenin ức chế sự di cư và xâm lấn của tế bào ung thư bằng

cách ức chế sự tăng sinh tế bào, gây ra quá trình chết và tự chết, bắt giữ chu kỳ tế bào, ức chế sự hình thành mạch và cản trở sự di căn [9],[10],[11],[12]. Butein là một flavonoid có hoạt tính sinh học, có nguồn gốc từ vỏ cây *Rhus verniciflua* Stokes và thể hiện hoạt tính chống ung thư đáng kể trong nhiều loại ung thư. Butein cho thấy tác dụng chống ung thư phổi trên cả mô hình *in vivo* và *in vitro*. Hơn nữa, butein có thể làm giảm sự hình thành mạch, xâm lấn/di căn tế bào và viêm bằng cách ức chế yếu tố nhân kappa-chất tăng cường chuỗi ánh sáng của con đường tín hiệu tế bào B hoạt hóa (NF- κ B). Isobavachalcone chủ yếu được tìm thấy trong các cây thuộc họ *Fabaceae* và *Moraceae*. Isobavachalcone thể hiện hoạt động chống khối u chống lại nhiều loại ung thư. IBC đã được phát hiện có biểu hiện chống tăng sinh và hoạt động

đơn bào trong HCC bằng cách nhắm mục tiêu vào con đường tín hiệu kinase điều hòa tín hiệu ngoại bào (ERKs)/ribosome S6 kinase 2 (RSK2). Hơn nữa, IBC đã được phát hiện là gây ra quá trình chết rụng bằng cách nhắm mục tiêu vào thioredoxin reductase 1 (TrxR1) trong ung thư tuyến tiền liệt ở người. Ngoài ra, Isobavachalcone có thể ức chế thụ thể estrogen alpha (ER α) và giảm biểu hiện kháng nguyên CD44, dẫn đến giảm đề kháng paclitaxel trong ung thư vú.

3.5 Một số chalcone là chất chống ung thư mạnh được tổng hợp

Tương tự như chalcone có trong tự nhiên, các nhóm hydroxyl và methoxy được thêm vào các vị trí cụ thể trên vòng phenyl góp phần vào hoạt tính chống ung thư của các hợp chất tổng hợp (Hình 10).



Hình 10. Một số chalcone được tổng hợp cho thấy hiệu quả chống ung thư mạnh mẽ
(Cấu trúc các hợp chất được vẽ bằng ChemDraw 21)

Một nghiên cứu gần đây cho thấy 2'-hydroxy-2,5-dimethoxychalcone (1, $IC_{50} = 9,76 - 40,83 \mu M$) và 2'-hydroxy-4',6'-dimethoxychalcone (2, $IC_{50} = 9,18-46,11 \mu M$) thể hiện hoạt tính chống tăng sinh mạnh mẽ đối với dòng tế bào ung thư máu (tế bào lymphoma và leukemia). Hợp chất chalcone 3 ($IC_{50} = 3,94-9,22 \mu M$) ức chế đáng kể sự xâm nhập và di chuyển của khối u trong ung thư vú bằng cách gây ra sự bất giữ chu kỳ tế bào và thúc đẩy quá trình apoptosis. Biến đổi combretastatin A-4 thành các chalcone của boronic acid (4) cho thấy hoạt tính chống ung thư nổi bật ở nhiều dòng tế bào ung thư. Các nghiên cứu về các hợp chất chalcone này chỉ ra rằng số lượng và vị trí của các nhóm thế methoxy trên các vòng thơm dường như đóng vai trò quan trọng trong độc tính tế bào. Một loạt các chalcone mang halogen (5, $CC_{50} = 1,6-18,4 \mu M$), khi kết hợp khung chalcone cơ bản với một nhóm halogen (F, Cl, Br) đã được phát hiện có hiệu lực gây độc tế bào và độc tính chọn lọc đối với các khối u. Một dẫn xuất chalcone được brom hóa (6, $IC_{50} = 3,57-5,61 \mu M$) có hoạt tính chống tăng sinh ở các tế bào ung thư dạ dày *in vitro* và *in vivo* liên quan đến việc điều chỉnh tăng điều hòa qua trung gian ROS (Reactive Oxygen Species) gây chết các thụ thể death receptors 5 (DR5) và gây ra quá trình apoptosis. Hơn nữa, chalcone có fluor (7, $IC_{50} = 18,67 \mu M$ và $26,43 \mu M$) cho thấy hoạt động chống oxy hóa và chống tăng sinh mạnh hơn chống lại tế bào ung thư BxPC-3 tuyến tụy của người và tế bào BT-20 ung thư vú ở người hơn so với các hợp chất hydroxyl-chalcone. Trong những năm gần đây, phức hợp chalcone-kim loại đã thu hút sự chú ý rộng rãi trong hóa dược vô cơ sinh học do đặc tính phức hợp/chelat của chúng với các kim loại khác nhau và tác dụng mạnh mẽ với các mục tiêu ung thư khác

nhau. Một nghiên cứu gần đây cho thấy rằng phức hợp Ru(II)-DMSO (8, $IC_{50} = 15-28,64 \mu M$) với các phối tử chalcone được thay thế cho thấy hoạt động chống ung thư vú đáng kể bằng cách ức chế DNA topoisomerase. Tương tự, hai phức chalcone-ruthenium được thay thế bằng thiophene (9, $IC_{50} = 22,9-76,8 \mu M$) hoạt động như chất chống ung thư trong tế bào HeLa (tế bào ung thư cổ tử cung ở người) với hoạt tính gây độc tế bào và proapoptotic có thể ức chế đáng kể topoisomerase II và liên kết mạnh với DNA.

3.6 Các hợp chất chalcone nhắm mục tiêu vào các nguyên nhân gây ra ung thư

Các chalcone nhắm mục tiêu vào protein p53, protein p53 điều chỉnh chu kỳ tế bào và hoạt động như một chất ức chế khối u. Protein p53 đóng vai trò quan trọng trong việc duy trì tính toàn vẹn của tế bào và bộ gen và ngăn chặn sự gia tăng của các tế bào ung thư mới chớm. Ức chế sự phân hủy protein p53 là một chiến lược quan trọng trong liệu pháp chống ung thư.

Nhiều chalcones đã chứng minh khả năng liên kết β -tubulin tương tự như của combretastatin 4A, làm mất ổn định các sợi polyme vi ống và do đó đóng vai trò như các chất tương tự combretastatin 4A. Tubulin là một protein dimeric bao gồm hai tiểu đơn vị tương tự nhau. Việc phát hiện ra chalcones là chất chống phân bào lần đầu tiên được báo cáo cách đây gần 30 năm [13]. Dựa trên sự hiểu biết về mối quan hệ hoạt động-cấu trúc (SAR) colchicine-tubulin, các dẫn xuất chalcone được mô hình hóa như các chất tương tự colchicine, có thể liên kết với tubulin và ngăn chặn sự trùng hợp của nó, dẫn đến gián đoạn đột ngột quá trình lắp ráp thoi phân bào, can thiệp vào chức năng của tế bào, và nguyên nhân gián đoạn.

Chalcones được cho là ức chế NF- κ B bằng cách gây ra sự biến đổi cộng hóa trị của protein I κ B kinase (IKK) thông qua ketone chưa bão hòa α , β . NF- κ B là một yếu tố phiên mã quan trọng, đóng một vai trò quan trọng trong chứng viêm, miễn dịch bẩm sinh và sinh ra ung thư. Tín hiệu NF- κ B đã được chứng minh là góp phần vào sự tiến triển của ung thư thông qua việc điều chỉnh các cytokine thúc đẩy khối u và các gene sống sót, ức chế quá trình apoptosis và thúc đẩy các yếu tố tạo mạch. Hoạt động của NF- κ B được điều chỉnh chủ yếu bởi IKK, IKK là chất trung gian trung tâm của phản ứng miễn dịch và viêm. Sự can thiệp vào chức năng NF- κ B thông qua ức chế IKK được cho sẽ ngăn chặn sự chuyển vị protein NF- κ B đến nhân và được coi là một chiến lược đầy hứa hẹn để điều trị bệnh, đặc biệt là chống lại chứng viêm và ung thư liên quan đến viêm.

Tạo mạch là một mục tiêu đầy hứa hẹn trong điều trị ung thư do vai trò quan trọng của nó đối với sự tiến triển và di căn của ung thư. Chalcones gần đây đã được ghi nhận để điều chỉnh một số bước trong quá trình hình thành mạch, chẳng hạn như yếu tố nội mô mạch máu (VEGF), yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (bFGF), con đường truyền tín hiệu chuyển đổi yếu tố tăng trưởng- β (TGF- β) hoặc yếu tố phiên mã HIF-1.

Các hợp chất chalcone là chất ức chế kênh MDR. Nhiều nghiên cứu đã tập trung vào khả năng của chalcone trong việc làm trung gian đề kháng với các loại thuốc hóa trị liệu thông thường bằng cách điều chỉnh các chất vận chuyển dòng chảy đa lượng, là các thành phần thiết yếu của sự tích tụ thuốc trong tế bào. Hầu hết các chalcone được khảo sát đều cho thấy khả năng ức chế tốt ba thành viên họ chất vận chuyển cassette liên kết với ATP bao gồm

P-glycoprotein (P-gp, ABCB1), protein liên kết đa kháng 1 (MRP1 hay ABCC1) và protein kháng ung thư vú (BCRP, ABCG2), những chất góp phần chính tạo nên MDR trong tế bào ung thư.

Ngoài ra, các hợp chất chalcone còn được chứng minh là thể hiện hoạt động chống ung thư thông qua khả năng ức chế chống lại các mục tiêu khác nhau bao gồm như 5 α -reductase, aromatase, histone deacetylase (HDAC), proteasome, con đường tín hiệu JAK/STAT, chu kỳ phân chia tế bào 25 (CD25), cathepsin-K, topoisomerase-II, Wnt, ROS/MAPK, p38 và mTOR.

4. KẾT LUẬN

Hiện tại, khi số lượng thuốc ngày càng kháng lại các mầm bệnh và nhiều phân tử điều trị hiện tại đang trên đường kháng thuốc, việc khám phá các mục tiêu mới sẽ giúp thiết kế các chất ức chế cho việc điều trị tốt hơn cho tương lai. Các hợp chất chalcone được chứng minh có các hoạt động đầy hứa hẹn chống lại các mục tiêu phân tử và có cơ chế hoạt động được xác định rất rõ ràng, vì vậy các hợp chất chalcone được coi là các hợp chất tiềm năng để thiết kế và phát triển các hợp chất thuốc mới và hiệu quả hơn chống lại các bệnh ung thư và các bệnh khác.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Manzo, E. (2021). Synthesis of Marine Natural Products and Molecules Inspired by Marine Substances. *Marine Drugs*, 19(4), 208.
- [2] Gao, F., Huang, G., & Xiao, J. (2020). Chalcone hybrids as potential anticancer agents: Current development, mechanism of action, and structure-activity relationship. *Medicinal Research Reviews*, 40(5), 2049-2084.

- [3] Rocha, S., Ribeiro, D., Fernandes, E., & Freitas, M. (2020). A systematic review on anti-diabetic properties of chalcones. *Current medicinal chemistry*, 27(14), 2257-2321.
- [4] Ouyang, Y., Li, J., Chen, X., Fu, X., Sun, S., & Wu, Q. (2021). Chalcone derivatives: Role in anticancer therapy. *Biomolecules*, 11(6), 894.
- [5] Andersen. O.M., & Markham, K.R. (2006). *Flavonoids: chemistry, biochemistry and applications*. Taylor and Francis, UK, p.1006.
- [6] Sahu, N.K., Balbhadra, S.S., Choudhary, J., & Kohli, D.V. (2012). Exploring pharmacological significance of chalcone scaffold: a review. *Current medicinal chemistry*, 19(2), 209-225.
- [7] Wang, Z. (2010). Claisen-Schmidt Condensation. *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents. John Wiley & Sons Inc*, 145(2010), 660-664.
- [8] Cheng, M.S., Li, R.S., & Kenyon, G. (2000). A solid phase synthesis of chalcones by Claisen-Schmidt condensations. *Chinese Chemical Letters*, 11(10), 851-854.
- [9] Peng, F., Tang, H., Liu, P., Shen, J., Guan, X., Xie, X., Gao, J., Xiong, L., Jia, L., & Chen, J. (2017). Isoliquiritigenin modulates miR-374a/PTEN/Akt axis to suppress breast cancer tumorigenesis and metastasis. *Sci. Rep.*, 7, 9022.
- [10] Lin, P.H., Chiang, Y.F., Shieh, T.M., Chen, H.Y., Shih, C.-K., Wang, T.H., Wang, K.L., Huang, T.C., Hong, Y.H., & Li, S.C. (2020). Dietary Compound Isoliquiritigenin, an Antioxidant from Licorice, Suppresses Triple-Negative Breast Tumor Growth via Apoptotic Death Program Activation in Cell and Xenograft Animal Models. *Antioxidants*, 9(3), 228.
- [11] Chen, H.Y., Huang, T.C., Shieh, T.M., Wu, C.H., Lin, L.C., & Hsia, S.M. (2017). Isoliquiritigenin Induces Autophagy and Inhibits Ovarian Cancer Cell Growth. *Int. J. Mol. Sci.*, 18(10), 2025.
- [12] Zhang, B., Lai, Y., Li, Y., Shu, N., Wang, Z., Wang, Y., Li, Y., & Chen, Z. (2018). Antineoplastic activity of isoliquiritigenin, a chalcone compound, in androgen-independent human prostate cancer cells linked to G2/M cell cycle arrest and cell apoptosis. *Eur. J. Pharmacol.*, 821, 57-67.
- [13] Peyrot, V., Leynadier, D., Sarrazin, M., Briand, C., Rodriguez, A., Nieto, J.M., & Andreu, J.M. (1989). Interaction of tubulin and cellular microtubules with the new antitumor drug MDL 27048. A powerful and reversible microtubule inhibitor. *J. Biol. Chem.*, 264, 21296-21301.