**Hoạt động chống ung thư của citrus peel polymethoxyflavones liên quan đến sự hình thành mạch**

## **Trừu tượng**

Cây có múi là một loại trái cây phổ biến và chứa nhiều chất dinh dưỡng có lợi cho con người. Flavonoid, như một lớp chất chuyển hóa thứ cấp thực vật, tồn tại rất nhiều trong các loại quả có múi. Do tính chất dược lý rộng của chúng, flavonoid cam quýt đã thu hút được sự chú ý ngày càng tăng. Các nghiên cứu tích lũy in vitro và in vivo chỉ ra tác dụng bảo vệ của polymethoxyflavones (PMFs) chống lại sự xuất hiện của ung thư. PMFs ức chế quá trình gây ung thư bằng các cơ chế như ngăn chặn dòng di căn, ức chế sự di động của tế bào ung thư trong các hệ thống tuần hoàn, proapoptosis và antiangiogenesis. Tổng quan này tóm tắt một cách có hệ thống tác dụng chống ung thư của flavonoid cam quýt trong điều trị ung thư, cùng với các cơ chế phân tử quan trọng tiềm ẩn, nhằm mục đích khám phá thêm việc sử dụng flavonoid vỏ cam quýt hiệu quả hơn.

## **1. Giới thiệu**

Trong chế độ ăn uống hàng ngày của chúng tôi, lượng flavonoid trung bình mỗi ngày dao động từ 150 mg đến 300 mg. Là nguồn chính, flavonoid từ trái cây hoặc nước ép cam quýt chiếm tới 10%, trong đó nước ép và trái cây cung cấp 8 mg và 3 mg, tương ứng. Các thành phần chính trong cam quýt có phenol, axit amin, tinh dầu, pectin, carotenoids, flavonoid và vitamin C. Mặc dù flavonoid thường được coi là tác nhân không gây bệnh, nhưng quan tâm đến flavonoid đã phát sinh do vai trò tiềm năng của chúng trong việc ngăn ngừa bệnh mãn tính bệnh tật. Flavonoid là các hợp chất polyphenolic và bao gồm cấu trúc phenyl benzopyrone, đại diện là hai vòng benzen (C6) được nối bởi chuỗi ba carbon tuyến tính (C3), với nhóm carbonyl ở vị trí C 4 . Các flavonoid cam quýt bao gồm một loại glycoside, cụ thể là, nấm hầm và naringin, và một loại aglycone O-methyl hóa khác của flavone như noblavain và tangeretin, tương đối phổ biến với hai loại flavon polymethoxylated (PMFs). PMF tồn tại gần như phổ biến ở các cây có múi.Sáu PMF và ba loại 5 demethoxyflavone chính có thể được chiết xuất từ ​​nhiều loại vỏ cam quýt. Các chức năng sinh hóa rộng của flavonoid trong vỏ cam đã được nghiên cứu rộng rãi gần đây. Chúng làm tăng khả năng chống oxy hóa trong huyết thanh chống lại peroxid hóa lipid và giảm stress oxy hóa cao tuổi.Các hợp chất này cũng thực hiện các tác dụng có lợi của việc chống viêm, chống ung thư và chống xơ vữa động mạch . Trong khi đó, chúng phục vụ như là bổ sung của hóa trị liệu thuốc, thực phẩm sức khỏe bệnh tiểu đường và thuốc bảo vệ thần kinh.

## **2. Đặc tính chống ung thư**

Trong môi trường vi mô khối u, từ sự khởi đầu của các tế bào ung thư đến sự phát triển và cuối cùng là sự tiến triển, bằng chứng thuyết phục cho thấy các hoạt động tiềm năng của flavonoid trong vỏ cam quýt ức chế sự phát sinh, tăng sinh, tân mạch, và di căn và gây ra apoptosis.

### **2.1. Bắt giữ chu kỳ tế bào**

Bất thường chu kỳ tế bào có liên quan chặt chẽ với ung thư, và flavonoid vỏ cam quýt ảnh hưởng đáng kể đến việc bắt giữ chu kỳ tế bào. Chu kỳ tế bào là một cơ chế điều hòa quan trọng của sự tăng trưởng, phát triển và biệt hóa tế bào. Ở động vật có vú, chu trình tế bào bao gồm các pha G1, S, G2 và M. Các điểm kiểm tra chu trình tế bào giữ cho sự duy trì tính toàn vẹn của bộ gen bằng cách ức chế DNA bị hỏng hoặc không hoàn chỉnh. Điểm kiểm tra G2 / M đảm bảo rằng các tế bào không bắt đầu quá trình nguyên phân trước khi sửa chữa DNA bị hỏng sau khi sao chép. Sự tiến triển của chu trình tế bào phụ thuộc vào một loạt các enzyme bằng cách kích hoạt tuần tự và bất hoạt cyclin, kinase phụ thuộc cyclin (CDK) và các chất ức chế kinase phụ thuộc cyclin (CDKIs).

### **2.2. Ức chế tăng sinh và Proapoptosis**

Một trong những tính năng cơ bản nhất của tế bào ung thư là khả năng sinh sôi nảy nở mãn tính. Ngoài việc ngăn chặn chu kỳ tế bào, flavonoid trong vỏ cam quýt còn có thể ức chế sự tăng sinh tế bào và thúc đẩy quá trình apoptosis, đặc biệt là trong ung thư vú ba âm tính (ER- / PR- / HER2-) (TNBC). Các PMF đã kích hoạt dòng Ca 2+ và huy động kho Ca 2+ nội bào, kèm theo kích hoạt calpain và caspase-12. Có những nghiên cứu sâu hơn về cơ chế của các chức năng này. Chiết xuất metanol thô của vỏ Citrus aurantium L. gây ra apoptosis phụ thuộc caspase thông qua con đường Akt bằng cách ức chế biểu hiện của XIAP và Bcl-2 là các protein chống ung thư, cung cấp cho thực tế rằng chúng có hoạt tính chống ung thư trên tế bào ung thư bạch cầu ở người.

### **2.3. Hóa trị kết hợp**

Điều trị ung thư truyền thống đã phải đối mặt với một số vấn đề rất lớn, theo quan điểm về sinh lý bệnh học phân tử phức tạp của nó thay đổi tùy theo từng loại. Một số cách trong điều trị ung thư vú đã được phát triển đó là phẫu thuật, hóa trị, liệu pháp hormone và xạ trị. Doxorubicin, một tác nhân hóa trị liệu thường được sử dụng trong điều trị ung thư vú, cho thấy hiệu quả thấp, thể hiện tính kháng và độc tính của nó trên các mô bình thường.

### **2.5. Kháng sinh**

Angiogenesis là một quá trình sinh lý hình thành các mạch máu mới từ các mạch máu có sẵn, bao gồm việc tạo ra các mầm mới, di chuyển tế bào nội mô phối hợp và định hướng, tăng sinh, hợp nhất mầm và hình thành lum.

## **3. Dược động học của PMF và liệu pháp ung thư**

Dược động học mô tả cách cơ thể ảnh hưởng đến một loại thuốc cụ thể sau khi dùng thông qua các cơ chế hấp thụ và phân phối, cũng như những thay đổi hóa học của chất trong cơ thể. Ở mức độ thực tế, tính khả dụng sinh học của một loại thuốc có thể được định nghĩa là tỷ lệ của thuốc đạt đến vị trí tác dụng của nó.Hấp thu kém và chuyển hóa liên hợp rộng rãi hạn chế rất nhiều sinh khả dụng của flavonoid trong chế độ ăn uống.

### **3.1. Sinh khả dụng của PMF**

Sinh khả dụng là một tác động tổng thể của sự hấp thụ, phân phối, trao đổi chất và bài tiết và đóng một vai trò quan trọng trong việc quyết định hiệu quả phòng ngừa ung thư của các thành phần chế độ ăn uống ở người. Thử nghiệm sinh khả dụng có thể được chia thành sinh khả dụng in vitro và in vivo. Thử nghiệm sinh khả dụng trong ống nghiệm có thể là một yếu tố dự đoán tốt về cái sau.

Hiện nay, mô hình tế bào caco-2 dòng tế bào adenocarcinoma đại tràng ở người được thành lập để mô phỏng sự hấp thụ đường ruột của con người để kiểm tra tính thấm và nghiên cứu cơ chế hấp thụ. Dữ liệu caco-2 của 3′-hydroxy-5,6,7,4′-tetramethoxyflavone, 3,5,6,7,8,3, 4′-heptamethoxyflavone và 3-hydroxy-5,6,7 , 8,3, 4′-hexamethoxyflavone cho thấy tính thấm tuyệt vời.

### **3.2. PMFs và chất chuyển hóa trong liệu pháp ung thư**

Biến đổi sinh học của các thành phần chế độ ăn uống là rất quan trọng đối với các hoạt động sinh học in vivo của chúng sau khi uống vì quá trình chuyển hóa thuốc ảnh hưởng đáng kể đến tác dụng và độc tính của thuốc. Trong nghiên cứu về các chất chuyển hóa của nobedoin, bằng cách so sánh các cấu hình sắc ký dịch siêu tới hạn (SFC) của các hỗn hợp chất chuyển hóa với các hợp chất tiêu chuẩn được tổng hợp, ba chất chuyển hóa chính đã được chứng minh là 4′-demethylnobiletin, 3′-demethylnobiletin và 3, demethylnobinin trong nước tiểu chuột.

## **4.Kết luận**

Kết hợp tất cả lại với nhau, một số lượng đáng kể các bằng chứng được thiết lập tốt đã xác nhận rằng flavonoid trong vỏ cam quýt thể hiện một phổ đáng chú ý của các hoạt động sinh học hiệu quả, đặc biệt là trong kháng nguyên. Tính thấm tuyệt vời qua màng cho phép flavonoid cam quýt sở hữu sinh khả dụng lớn, do đó thu hút các nhà nghiên cứu thực hiện các nghiên cứu khoa học để phòng ngừa và điều trị bệnh hiệu quả. Có nhiều flavonoid biến đổi trong vỏ cam quýt đang được nghiên cứu, có thể giúp cải thiện mối quan hệ hiệu quả liều lượng rất nhiều và thúc đẩy tính bảo mật và ổn định của các hợp chất.