

## TỎI VÀ UNG THƯ

PGS.TS. Phan Túy, DSCK1. Phạm Thị Xuân

Trường Đại học Hòa Bình

Tác giả liên hệ: phantuy@daihochoabinh.edu.vn

Ngày nhận: 26/02/2024

Ngày nhận bản sửa: 27/02/2024

Ngày duyệt đăng: 14/3/2024

**Tóm tắt**

Từ xa xưa, tỏi đã được sử dụng trong ẩm thực và làm thuốc. Gần đây, các nhà khoa học đã phát hiện trong tỏi, có các hợp chất của selen, trong đó, có  $\gamma$ -Glutamyl-Se-methylselenocysteine (GGMSC) và được giả thiết GGMSC là chất mang Se-methylselenocysteine (MSC). Hợp chất này có tác dụng làm giảm độc tính và tăng tác dụng điều trị của thuốc và hóa chất trong hóa trị. Ngoài ra, MSC đã được chứng minh có hoạt tính diệt khối u ở một số bệnh nhân dòng tế bào ung thư.

**Từ khóa:** Garlic, Selen hữu cơ, Se-methylselenocysteine (MSC).

**Garlic and Cancer**

Assoc. Prof., Dr Phan Tuy, 1st Level Specialist Pharmacist. Pham Thi Xuan

Hoa Binh University

Corresponding Author: phantuy@daihochoabinh.edu.vn

**Abstract**

Garlic has a long history of being used both in culinary practices and traditional medicine. Recent scientific investigations have revealed the presence of selenium compounds, including  $\gamma$ -Glutamyl-Se-methylselenocysteine (GGMSC), in garlic. It is hypothesized that GGMSC acts as a carrier for Se-methylselenocysteine (MSC). This compound has demonstrated the ability to reduce toxicity and enhance the therapeutic effects of medications and chemicals utilized in chemotherapy. Furthermore, MSC has exhibited promising anti-tumor activity in specific cancer cell lines, suggesting its potential as a complementary treatment approach for individuals with cancer.

**Key words:** Garlic, selenium, Se-methylselenocysteine (MSC).

**Đặt vấn đề**

Tỏi có tên khoa học - *Allium sativum* L, thuộc họ Hành - *Alliaceae*.

Tỏi đã được con người sử dụng trong hàng ngàn năm. Ở Ai Cập cổ đại, tỏi được sử dụng cho cả mục đích ẩm thực cũng như các lợi ích về sức khỏe và trị liệu.

Thành phần hóa học chính được phân lập từ dịch chiết của tỏi có các hợp chất chứa lưu huỳnh như alliin, ajoenes, vinyldithiins và sulfide.

Các sản phẩm từ tỏi được con người sử dụng làm nguồn thuốc theo nhiều cách trong cuộc sống ngày nay. Các nhà

nghiên cứu từ nhiều ngành khác nhau hiện đang nỗ lực khám phá giá trị dược liệu của tỏi đối với sức khỏe con người.

Mối quan tâm chính của các nhà nghiên cứu về giá trị dược liệu của tỏi có tác dụng điều trị phổ rộng với độ tính tối thiểu. Chiết xuất tỏi có tác dụng kháng khuẩn hoạt động chống lại nhiều loại vi khuẩn, nấm, virus và từ thành phần hóa học của tỏi, nhiều công trình nghiên cứu sử dụng các chế phẩm từ tỏi trong điều trị bệnh tim mạch, ung thư, tiểu đường, huyết áp, xơ vữa động mạch và được đánh giá cao. Selen, một nguyên tố vi lượng thiết yếu và là chất chống oxy hóa và được sử dụng để ngăn ngừa các bệnh ung thư khác nhau.

Theo một nghiên cứu được thực hiện tại Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa Dịch bệnh tỉnh Giang Tô, Trung Quốc, những người ăn tỏi sống ít nhất hai lần một tuần trong thời gian nghiên cứu kéo dài 7 năm có nguy cơ mắc ung thư phổi thấp hơn 44% [1].

Qua tham khảo tài liệu, chúng tôi nhận thấy, các nghiên cứu và tài liệu trong nước chủ yếu chú ý đến hàm lượng cao và tác dụng điều trị của các hợp chất chứa lưu huỳnh và gần như

không đề cập đến vai trò selen và hợp chất selen trong tỏi.

Trong bài báo này, chúng tôi giới thiệu một số kết quả nghiên cứu về hợp chất selen trong tỏi có tác dụng trong điều trị ung thư.

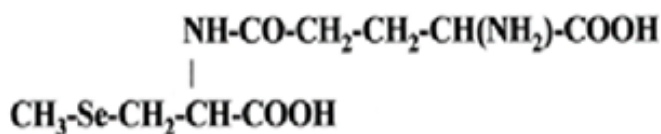
### 1. Selen và selen hữu cơ trong tỏi

Chúng ta đều biết, hàm lượng các nguyên tố vi lượng trong cây, củ, quả phụ thuộc rất nhiều vào hàm lượng các nguyên tố đó trong môi trường nuôi trồng. Đặc biệt, những thực vật chứa nhiều lưu huỳnh như tỏi, nếu được bón nhiều phân chứa selen thì hàm lượng selen trong tỏi tăng cao. Điều này xảy ra là do tính chất của lưu huỳnh và selen rất giống nhau, nên selen dễ dàng thay thế lưu huỳnh trong các hợp chất chứa lưu huỳnh [2].

Hợp chất chính chứa selen trong tỏi tự nhiên và tỏi được bón phân chứa selen đã được xác định là  $\gamma$ -Glutamyl-Se-methylselenocysteine (GGMSC) và giả thuyết GGMSC chủ yếu đóng vai trò là chất mang Se-methylselenocysteine (MSC) - một selen hữu cơ có tác dụng điều trị ung thư [3].

Cấu trúc của hai hợp chất này được minh họa trong hình sau:

#### $\gamma$ -glutamyl-Se-methylselenocysteine (GGMSC)



Có thể xem GGMSC là chất mang Se-methylselenocysteine (MSC):



**Hình 1.** Hai hợp chất  $\gamma$ -glutamyl-selenocysteine (GGMSC) và Se-methylselenocysteine (MSC)

Tác giả của công trình nghiên cứu này đã làm thí nghiệm để chứng minh GGMSC là chất mang MSC. Selenomethionine (MSC) là một acid amin tự nhiên có trong một số nguyên liệu thực vật như ngũ cốc, đậu nành và nấm men được làm giàu, nhưng nó không thể được tổng hợp từ động vật hoặc con người.

GGMSC được tìm thấy trong tỏi tự nhiên, chiếm ~31% tổng lượng Se trong tỏi và ~53% trong bột tỏi thương mại [4].

## **2. Se-methylselenocysteine (MSC) làm giảm độc tính và tăng cường hoạt động chống ung thư của thuốc chống ung thư trong hóa trị**

Ung thư đang dần trở thành “gánh nặng” của nhiều quốc gia trên thế giới, trong đó, có Việt Nam. Tỷ lệ mắc bệnh ung thư ở nước ta ngày càng tăng. Có khoảng 100 loại ung thư và căn bệnh nguy hiểm này có thể xảy ra ở nhiều lứa tuổi khác nhau. Tuy nhiên, những người ở độ tuổi trung niên thường có tỉ lệ mắc bệnh cao hơn.

Ung thư là căn bệnh nguy hiểm, nhưng nếu được phát hiện kịp thời và áp dụng các phương pháp điều trị hợp lý, ung thư có thể được chữa khỏi. Các phương pháp điều trị ung thư phổ biến hiện nay là phẫu thuật, xạ trị, hóa trị và một số phương pháp điều trị khác như điều trị nội tiết, điều trị đích v.v...

Hóa trị là phương pháp điều trị thường được áp dụng điều trị cho các bệnh nhân ung thư đã ở giai đoạn muộn, khi mà các phương pháp phẫu thuật hay xạ trị không thể mang lại hiệu quả cao. Một số thuốc, hóa chất điều trị ung thư có thể ngăn chặn được sự phát triển của bệnh ung thư nhưng chúng đều là những chất gây độc cho tế bào. Độc tính do hóa trị thường là yếu tố cản trở liệu

pháp điều trị ung thư, hạn chế thời gian điều trị và tăng liều. Vì vậy, cần có các phương pháp tiếp cận mới để phát triển các tác nhân mới hoặc phác đồ kết hợp nhằm giảm độc tính và tăng tính chọn lọc của thuốc điều trị ung thư, chống lại độc tính do hóa trị gây ra, mang lại tiềm năng cho việc sử dụng hóa trị liệu cao hơn với hy vọng khắc phục tình trạng kháng thuốc.

Đã có nghiên cứu cho thấy các hợp chất chống oxy hóa như curcumin và một số hợp chất của selen có tác dụng bảo vệ chống lại độc tính trên thận do cisplatin (CDDP) gây ra. Trong một công trình nghiên cứu [5], các tác giả đã nghiên cứu đánh giá tác động của MSC đối với độc tính và hoạt tính chống ung thư của bốn loại thuốc CDDP Cyclophosphamide (CTX), oxaliplatin và irinotecan trên chuột Fischer.

### **Cisplatin**

(Cis-diamminedichloroplatinum (CDDP)) là một phức chất của platin được sử dụng trong điều trị nhiều loại bệnh ác tính. Hoạt động chống ung thư của CDDP có liên quan đến quá trình tổng hợp DNA thông qua việc hình thành các liên kết chéo DNA giữa các chuỗi. Các độc tính đã biết của CDDP là độc tính trên thận, độc tính trên tủy, độc tính thần kinh, độc tính trên tai và độc tính trên đường tiêu hóa. Độc tính trên thận là độc tính chủ yếu ở liều giới hạn. Con đường bài tiết chính của CDDP là qua thận và nó tích tụ ở vỏ thận, dẫn đến suy thận, hạ kali máu và hạ magie máu.

Cyclophosphamide (CTX) thường được phối hợp với thuốc khác để điều trị nhiều bệnh ác tính như: Ung thư buồng trứng, ung thư vú, ung thư phổi tế bào nhỏ... Giảm bạch cầu có hồi phục, giảm tiểu cầu, thiếu máu, biếng ăn, buồn nôn,

nôn, tiêu chảy, viêm miệng, viêm niêm mạc, ban da, đỏ bừng, nổi mề đay, rụng tóc, viêm bàng quang vô khuẩn, tiểu máu vi thể/ đại thể, đau đầu, viêm kết mạc, vàng da...

Oxaliplatin - một phức chất của platin, là một loại thuốc điều trị ung thư đại trực tràng giai đoạn tiến triển. Đây là hợp chất bạch kim duy nhất có tác dụng chống ung thư đại trực tràng. Oxaliplatin chủ yếu được sử dụng kết hợp với các thuốc hóa trị liệu khác, bao gồm irinotecan. Độc tính của oxaliplatin bao gồm bệnh lý thần kinh, tiêu chảy, nhiễm độc tủy và viêm niêm mạc.

Irinotecan (CPT-11) được sử dụng kết hợp để điều trị bệnh nhân ung thư đại trực tràng tiến triển. Tiêu chảy khởi phát muộn là độc tính giới hạn liều dùng của irinotecan. Mặc dù sử dụng loperamid liều cao để ngăn ngừa tiêu chảy do CPT-11 gây ra nhưng hiệu quả còn hạn chế. Giảm bạch cầu trung tính là một tác dụng phụ nghiêm trọng khác khi điều trị bằng irinotecan với tình trạng giảm bạch cầu trung tính thoáng qua xảy ra ở 80% bệnh nhân, giảm bạch cầu trung tính trầm trọng và giảm bạch cầu trung tính có sốt lần lượt ở 47% và 15%.

Kết quả nghiên cứu trên chuột của công trình nghiên cứu này [5] cho thấy:

Các nhà nghiên cứu đã kết hợp MSC với CTX, CDDP, oxaliplatin hoặc irinotecan, bằng đường uống hàng ngày trong 14 ngày hoặc 7 ngày trước khi hóa trị và trong 7 ngày sau khi dùng thuốc... Đối với sự kết hợp giữa MSC và irinotecan, MSC được dùng bằng đường uống tổng cộng trong 35 ngày.

Dữ liệu thu được đã chứng minh rằng ngoại trừ CTX, MSC, có tác dụng bảo vệ hoàn toàn khỏi độc tính gây ra bởi các liều CDDP, oxaliplatin và

irinotecan, sự bảo vệ tối ưu khỏi độc tính do hóa trị liệu chỉ đạt được khi điều trị bằng MSC trước khi điều trị bằng thuốc.

Rụng tóc là một tác dụng phụ chính khác của bệnh nhân được điều trị bằng CTX. Rụng tóc là do sự cắt bỏ biểu mô phân chia nhanh chóng của nang lông. Hiện nay, vẫn còn thiếu mô hình động vật tốt để nghiên cứu chứng rụng tóc do hóa trị. Vì khó chứng minh tác dụng bảo vệ trực tiếp của MSC đối với chứng rụng tóc do CTX gây ra nên các nhà nghiên cứu đã chọn phương pháp mọc lại lông sau khi cạo để đánh giá tác dụng của MSC. Dữ liệu chứng minh rõ ràng khi điều trị bằng CTX kết hợp với MSC, lông phát triển bình thường ở chuột đã cạo lông trước khi điều trị.

Tóm lại, các kết quả nghiên cứu thu nhận được đã chứng minh rõ ràng rằng MSC là chất điều biến có chọn lọc và hiệu quả cao về hiệu quả điều trị và độc tính của các tác nhân hóa trị liệu khác nhau trên mô hình động vật.

### **3. Se-methylselenocysteine (MSC) là tác nhân điều trị ung thư**

Selenomethionine (MSC) có tính khả dụng sinh học cao ở người và biểu hiện đặc tính dược động học thuận lợi với thời gian bán hủy ngắn và nguy cơ mắc bệnh selen mãn tính thấp. Hoạt tính diệt khối u của MSC đã được chứng minh ở một số bệnh nhân dòng tế bào ung thư.

Tất cả các tế bào ung thư biểu hiện một kiểu hình tăng trưởng không kiểm soát được và có khả năng di căn, dẫn đến khối u ác tính gây chết người. Để hỗ trợ sự phân chia và tăng sinh tế bào không ngừng này, các tế bào ung thư trải qua quá trình thích nghi trao đổi chất bất thường để thúc đẩy sự sống sót của

chúng. Mặc dù cơ chế biến đổi tế bào trong quá trình gây ung thư ở các loại tế bào khác nhau có thể xảy ra theo những cách khác nhau, nhưng yêu cầu trao đổi chất của các tế bào ung thư tạo ra nhìn chung rất giống nhau [6].

Điều đặc biệt không kém đối với khả năng thích ứng năng lượng mà tế bào ung thư có được là khả năng đặc biệt của chúng chống lại quá trình oxy hóa môi trường gia tăng do quá trình trao đổi chất bất thường [7]. Nghĩa là, stress oxy hóa ở tế bào ung thư gia tăng bất thường.

Các hợp chất Se trong chế độ ăn uống, các hợp chất selen hữu cơ, như MCS được chuyển hóa bằng một số con đường riêng biệt tạo ra các chất chuyển hóa Se khác nhau, từ đó, xác định hoạt động sinh học cụ thể của chúng. Trong số các chất chuyển hóa được tạo ra, hydrogenselenide ( $\text{HSe}^-$ ) và methyl selenol ( $\text{CH}_3\text{Se}^-$ ) đóng vai trò là chất chống oxy hóa và đóng vai trò trung tâm trong chu trình oxy hóa khử với glutathione (GSH) hoặc hệ thống Trx/Grx (Trx-Thioredoxin); Grx glutaredoxin), tạo ra superoxide và hydro peroxide, tiếp tục dẫn đến thể hệ ROS mới. Như vậy, khi có mặt MSC, ở các tế bào sinh ra ROS.

Điều này khiến các tế bào ung thư không còn chỗ để thích ứng hơn nữa với bất kỳ lượng ROS bổ sung nào, và do đó, ngay cả một chút ROS bổ sung cũng sẽ dẫn đến chết tế bào [8, 9]. Ngược lại, các tế bào khỏe mạnh, bình thường, thường có mức ROS ở trạng thái ổn định tương đối thấp. Do đó, trong trường hợp có bất kỳ sự bất thường nào, nồng độ ROS tăng cao trong các tế bào bình thường không ung thư, có thể được chống lại thông qua việc tạo ra các hệ thống chống oxy hóa [10, 11].

Như vậy, việc tạo ra ROS đạt đến ngưỡng không tương thích với khả năng sống của tế bào có thể tiêu diệt một cách có chọn lọc các tế bào ung thư mà không ảnh hưởng đến các tế bào bình thường [12].

Do đó, việc gây ra stress oxy hóa trong tế bào ung thư bằng cách sử dụng bộ điều biến oxy hóa khử mang lại một cơ hội trị liệu thú vị và đã được coi là một phương pháp điều trị chống ung thư thành công [13]. Nghĩa là, MSC có tác dụng tiêu diệt tế bào ung thư nhưng không làm ảnh hưởng đến tế bào lành.

#### 4. Bàn luận

Như các dữ liệu đã trình bày ở mục 1, mục 2, mục 3, trong tỏi có các hợp chất chứa selen trong đó có  $\gamma$ -glutamyl-selenocysteine (GGMSC) là chất mang Se-methylselenocysteine (MSC). GGMSC được tìm thấy trong tỏi tự nhiên, chiếm ~ 31% tổng lượng Se trong tỏi và ~ 53% trong bột tỏi thương mại [4]. Nếu trồng tỏi có bón phân chứa selen thì hàm lượng các chất chứa selen trong tỏi tăng cao.

Các thông tin dữ liệu trong các công trình nghiên cứu cho thấy Se-methylselenocysteine (MSC) có tác dụng làm giảm độc tính và tăng tác dụng điều trị các hóa chất, thuốc trong hóa trị. Mặt khác, nếu sử dụng MSC làm thuốc điều trị ung thư thì MSC có tác dụng diệt tế bào ung thư nhưng không làm ảnh hưởng đến tế bào lành. Mặt khác, tác dụng bảo vệ tối ưu khỏi độc tính do hóa trị liệu chỉ đạt được khi điều trị bằng MSC trước khi điều trị bằng thuốc.

Như vậy, chúng ta nghiên cứu trồng tỏi giàu selen để cung cấp cho thị trường và nghiên cứu tạo chế phẩm thực phẩm chức năng hoặc thuốc chứa MSC từ tỏi giàu selen góp phần trong ngăn ngừa và điều trị ung thư.



**Tài liệu tham khảo**

- [1]. Jin ZY, WuM, Han RQ, et al., “Raw garlic consumption as a protective factor for lung cancer, a population – based case – control study in a Chinese population”, *Cancer prevention research*, Volume 6, Issue 7, 2013.
- [2]. Klayman D. K. and Gunther W. W. H., *Organic Selenium Compounds: Their Chemistry and Biology*. New York: Wiley-Interscience, 1973.
- [3]. Yan Dong, Donald Lisk, Eric Block and Clement Ip. “Characterization of the Biological Activity of  $\gamma$ -Glutamyl-Se- methylselenocysteine: A Novel, Naturally Occurring Anticancer Agent from Garlic”, *American Association for Cancer Research*, Volume 61, Issue 7, 2001.
- [4]. Kotrebai M., Birringer M., Tyson J. F., Block E., Uden P. C., “Characterization of selenium compounds in selenium-enriched and natural sample extracts using perfluorinated carboxylic acids as HPLC ion-pairing agents with ICP- and electro spray ionization-mass spectrometric detection”, *Analyst*, 125: 71-78, 2000.
- [5]. S Cao,<sup>1</sup> F A Durrani,<sup>2</sup> K Tóth,<sup>2</sup> and Y M Rustum, “Se-methylselenocysteine offers selective protection against toxicity and potentiates the antitumour activity of anticancer drugs in preclinical animal models”, *Br J Cancer*, 2014 Apr 1; 110(7): 1733–1743). DOI: 10.1038/bjc.2014.85.
- [6]. C. Gorrini, I.S. Harris, T.W. Mak, “Modulation of oxidative stress as an anticancer strategy”, *Nat. Rev. Drug Discov*, 2013. DOI: 10.1038/nrd4002.
- [7]. C. Glorieux, P.B. Calderon, “Catalase, a remarkable enzyme: targeting the oldest antioxidant enzyme to find a new cancer treatment approach”, *Biological Chemistry*, 2017. [Online]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28384098/>. DOI: 10.1515/hsz-2017-0131.
- [8]. R.A. Cairns, I.S. Harris, T.W. Mak, “Regulation of cancer cell metabolism”, *Nat. Rev. Cancer*, 11 (2011), pp. 85-95.
- [9]. A.P. Fernandes, A. Holmgren, “Glutaredoxins: glutathione-dependent redox enzymes with functions far beyond a simple thioredoxin backup system”, *Antioxid. Redox Signal.*, 6 (2004), pp. 63-74. DOI: 10.1089/152308604771978354
- [10]. A. Holmgren, J. Lu, “Thioredoxin and thioredoxin reductase: current research with special reference to human disease”, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 396 (2010), pp. 120-124.
- [11]. R.A. Cairns, I. Harris, S. McCracken, T.W. Mak, “Cancer cell metabolism”, *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.*, 76 (2011), pp. 299-311. DOI: 10.1101/sqb.2011.76.012856.
- [12]. V. Sosa, T. Moline, R. Somoza, R. Paciucci, H. Kondoh, L.L. ME, “Oxidative stress and cancer: an overview”, *Ageing Res. Rev.*, 12 (2013), pp. 376-390.
- [13]. L. Chaiswing, W.H. St Clair, D.K. St Clair, “Redox Paradox: a novel approach to therapeutics-resistant cancer”, *Antioxid. Redox Signal*, 2018. DOI: 10.1089/ars.2017.7485.