

## ĐÁNH GIÁ HOẠT TÍNH KHÁNG DÒNG TẾ BÀO UNG THƯ PHỔI A549 CỦA HẠT NANO POLYMER BỌC $\alpha$ -mangostin

Nguyễn Thị Mai Phương<sup>1,2\*</sup>, Trần Đại Lâm<sup>2</sup>, Tạ Thu Mai<sup>1</sup>, Nguyễn Trung Hợp<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Viện Công nghệ sinh học, Viện Hàn lâm KH & CN Việt Nam

<sup>2</sup>Học Viện Khoa học và Công nghệ Hà Nội, Viện Hàn lâm KH & CN Việt Nam

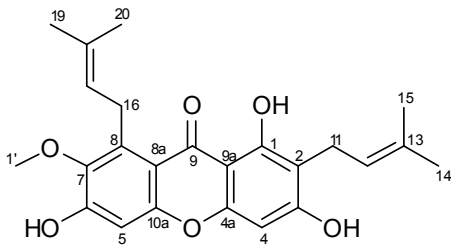
**TÓM TẮT:** Alpha-mangostin (AMG) phân lập từ vỏ quả măng cụt (*Garcinia mangostana* L.) đã được phát hiện có nhiều hoạt tính sinh học quý, đặc biệt là hoạt tính kháng ung thư mạnh. Tuy nhiên, việc ứng dụng bị hạn chế nhiều do hoạt tính tan trong nước kém. Để khắc phục nhược điểm này, một trong những giải pháp có thể thực hiện là tạo dạng hạt nano có khả năng phân tán tốt trong nước. Trong nghiên cứu này, hạt nano bọc AMG với chất mang  $\beta$ -cyclodextrin (NMG) đã được tạo ra với kích thước < 50 nm, có khả năng phân tán tốt trong nước và có hoạt tính ức chế mạnh sự phát triển của dòng tế bào ung thư phổi A549 với giá trị  $IC_{50}$  đạt 4,86  $\mu$ g/ml. Quan sát dưới kính hiển vi huỳnh quang phát hiện thấy NMG (NMG) đã xâm nhập vào tế bào tương tự như AMG tự do. Kết quả nhuộm nhân cho thấy, xử lý NMG làm cho nhân tế bào to hơn rõ rệt so với đối chứng và AMG tự do. Các số liệu thu được đã chứng tỏ dạng hạt NMG đã cải tạo được tính tan của AMG mà vẫn duy trì được hoạt tính kháng tế bào ung thư.

*Từ khóa:* *Garcinia mangostana*,  $\alpha$ -mangostin, độc tính tế bào, hạt nano, tế bào ung thư.

### MỞ ĐẦU

Alpha-mangostin (AMG) (hình 1) là một chất xanthone được phân lập từ vỏ quả măng cụt (*Garcinia mangostana* L.) và đã được chứng minh là có hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm, kháng viêm cao cũng như có hoạt tính kháng ung thư *in vitro* triển vọng với nhiều dòng tế bào ung thư (Ee et al., 2006, 2008; Kosem et al., 2013; Nguyen et al., 2011, 2014, 2015). Tuy nhiên, việc ứng dụng các hoạt tính trong điều trị bệnh bị hạn chế do tính tan trong nước kém (chỉ đạt 0,2  $\mu$ g/ml) (Aisha et al., 2012). Một trong những phương pháp để khắc phục nhược điểm này là tạo hạt nano bọc AMG có khả năng phân tán tốt trong nước, nhờ đó cải thiện sự phân bố và tăng sinh khả dụng. Do kích thước nhỏ và sinh khả dụng được cải thiện, các hạt nano có thể di chuyển trong mạch máu với thời gian dài hơn, nhờ đó việc trị liệu sẽ hiệu quả hơn. Gần đây, hạt nano bọc AMG (NMG) đã được tạo ra sử dụng nhiều chất mang khác nhau. Pan-In et al. (2014) đã tổng hợp hạt NMG với chất mang ethyl cellulose và methyl cellulose để xử lý vi khuẩn *Helicobacter pylori* và *Propionibacterium acnes*. Mặc dù hoạt tính sinh học của hạt đã đạt được nhưng kích thước và độ bền của hạt vẫn cần phải cải tiến để có thể ứng dụng thực tế. Yao et al. (2016) cũng thông

báo việc tạo hạt NMG sử dụng hệ polyethylene glycol-poly-lactic acid (PEG-PLA) như chất mang để xử lý bệnh alzheimer's. Các tác giả nhận thấy hạt nano PEG-PLA với kích thước  $94,26 \pm 4,54$  nm và thế zeta  $-32 \pm 0,43$  mV đã cải thiện được sự phân bố của AMG trong não và gan của chuột, đồng thời cũng kéo dài đáng kể thời gian loại bỏ AMG. Gần đây, Qiu et al. (2016) đã công bố một hệ vận chuyển thuốc chống ung thư mới dựa trên hạt nano vàng. Hệ này là kết hợp của hạt gold/polyethyleneimine (AuNPs/PEI) và  $\beta$ -cyclodextrin (CD) dạng sulphate hóa. AMG được bọc trong hệ AuNPs/PEI/CD có kích thước hạt đạt khoảng 100 nm và thế zeta của hạt đạt  $+30 \pm 3$  mV. Điều thú vị là các nghiên cứu ban đầu về độc tính *in vitro* trên các dòng tế bào ung thư tuyến tiền liệt PC-3 và DU145 khi xử lý với hạt nano tạo được đã tăng lên. Vì vậy, công thức tối ưu tạo hạt nano AMG cho đến nay vẫn cần phải tiếp tục tối ưu. Cho đến nay chưa có nghiên cứu nào đề cập đến việc sử dụng  $\beta$ -cyclodextrin, một tá dược phổ biến trong dược phẩm để bọc AMG nhằm làm tăng tính tan và hoạt tính gây độc tế bào ung thư của chất này. Bài báo này trình bày nghiên cứu về tổng hợp hạt NMG sử dụng chất mang  $\beta$ -cyclodextrin và đánh giá hoạt tính gây độc dòng tế bào ung thư phổi A549.



Hình 1. Cấu trúc hóa học của AMG

#### VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Vỏ quả măng cụt được thu thập tại Bình Dương, sau khi được định danh tại Viện Sinh thái và Tài nguyên sinh vật. Các nguyên liệu này được rửa sạch, sấy khô ở 50°C và nghiền thành bột mịn.

#### Phân lập AMG từ vỏ quả măng cụt

AMG từ vỏ quả măng cụt *G. mangostana* L trồng tại Việt Nam được phân lập như đã mô tả trước đây (Nguyen & Marquis, 2011). Độ sạch chế phẩm đạt tới > 98%.

#### Tổng hợp hạt NMG (NMG)

Phương pháp khuếch tán dung dịch đã được sử dụng để tổng hợp hạt NMG. Vật liệu mang  $\beta$ -cyclodextrin được sử dụng trong thí nghiệm này để tạo hạt NMG. Đây là chất mang có cấu trúc đơn giản, tan tốt trong nước và an toàn sinh học, chưa được sử dụng trong các nghiên cứu tạo hạt NMG trước đây. Quá trình tổng hợp NMG được thực hiện qua 4 bước chính gồm: i. Tạo dung dịch chất AMG; ii. Tạo dung dịch chất mang (sử dụng máy Clifton model SW3H, Nikel-Electro, Hoa Kỳ); iii. Tạo hạt micelle NMG (sử dụng máy ARE model, VELP, Italy); iv. Thu dung dịch hạt NMG.

#### Xác định thế zeta

Hạt NMG được xác định điện tích bề mặt và đo độ phân bố hạt sử dụng máy Dynamic Light Scattering system (DLS, Zetasizer Ver. 6.20, Malvern Instruments, Hoa Kỳ).

#### Xác định kích thước hạt

Hình thái và kích thước hạt NMG được xác định sử dụng dụng máy Dynamic Light Scattering system (DLS, Malvern Instruments, UK) và kính hiển vi điện tử quét phát xạ trường FE-SEM (Field Emission Scanning Electron

Microscope - FE-SEM, Hitachi-S4800, Nhật Bản).

#### Xác định hàm lượng AMG trong hạt NMG

Hàm lượng AMG trong hạt NMG được xác định bằng hệ thống sắc ký lỏng kết hợp với khối phổ (Agilent 1260 Single Quadrupole LC/MS System). AMG (Sigma-Aldrich) được sử dụng làm chất chuẩn. AMG chuẩn được hòa tan vào methanol ở nồng độ 1 mg/ml sau đó pha loãng trong methanol ở các nồng độ khác nhau để dựng đường chuẩn. Mẫu hạt NMG cũng được chuẩn bị theo cách tương tự. Các dung dịch được trộn đều và lọc qua màng lọc có kích thước 0,45  $\mu$ m. Hàm lượng AMG được xác định sử dụng phương trình hồi qui xác định từ mẫu AMG chuẩn. Các điều kiện sắc ký như sau: column Kromosilk-C18 RP (4,6  $\times$  250 mm, 5  $\mu$ m); pha động: methanol (channel A) và nước (channel B) = 95:5; tốc độ dòng: 1 ml/phút, detector (DAD): 319 nm; nhiệt độ cột: 30°C.

#### Hoạt tính gây độc tế bào ung thư phổi A549 của NMG

Dòng tế bào ung thư phổi A549 được mua từ American Type Culture Collection, Manassas (Hoa Kỳ). Tế bào A549 được nuôi trong môi trường DMEM có bổ sung 2 mM L-glutamine, 10 mM HEPES, 1,0 mM pyruvate natri và 10% fetal bovine serum (FBS; Gibco, Hoa Kỳ). Hoạt tính ức chế sự phát triển tế bào ung thư phổi A549 được đánh giá sử dụng phương pháp khử thuốc nhuộm tetrazolium (MTT) tạo thành sản phẩm có màu formazan. Tế bào ung thư ( $10^5$  tế bào/ml) được xử lý 24 giờ với chất nghiên cứu ở các nồng độ AMG khác nhau (0; 2,5; 5,0; 10; 20,0  $\mu$ g/ml) sử dụng DMSO đối với AMG hoặc nước đối với NMG. Sau khi ủ, dung dịch MTT 0,1 mg được thêm vào mỗi giếng và tế bào được ủ ở 37°C trong 4 giờ. Môi trường nuôi tế bào sau đó được loại bỏ và DMSO (150  $\mu$ L) được thêm vào để hòa tan kết tủa formazan. Hoạt tính ức chế 50% sự phát triển của tế bào ( $IC_{50}$ ) sau đó được xác định.

#### Đánh giá sự thâm nhập của NMG vào tế bào

Dựa trên việc AMG có khả năng phát huỳnh quang, được kích thích ở bước sóng 445 nm và phát quang ở bước sóng 480 nm, khả năng thâm nhập của hạt NMG vào tế bào có thể được quan

sát trực tiếp không cần sử dụng thuốc nhuộm huỳnh quang. Sau khi được xử lý 6 giờ với AMG không nano hóa (dạng tự do) và hạt NMG ở nồng độ thích hợp, mẫu tế bào sau đó được rửa sạch với PBS và cố định với paraformaldehyde 4% trong 30 phút. Sau đó, tế bào sẽ được soi trực tiếp dưới kính hiển vi huỳnh quang soi ngược (IX71 inverted fluorescent microscope, Olympus, Shinjuku, Tokyo, Nhật Bản) ở độ phóng đại 96X.

### Đánh giá ảnh hưởng của NMG đến hình thái nhân tế bào

Tế bào A549 sau khi xử lý với AMG không nano hóa (dạng tự do) và hạt NMG ở nồng độ thích hợp sẽ được ủ với thuốc nhuộm Hoechst 33342 (Sigma) ở nồng độ 1,6  $\mu$ M trong 30 phút. Sau đó các tế bào được rửa với PBS và quan sát nhân dưới kính hiển vi laze quét đồng tiêu (Zeiss LMS 510 confocal microscopy).

## KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

### Tổng hợp hạt NMG

Những nghiên cứu của chúng tôi (số liệu không trình bày ở đây) đã cho thấy, trong số các vật liệu mang được thử nghiệm là  $\alpha$ -cyclodextrin, eudragit RL/RS 100 và  $\beta$ -cyclodextrin thì  $\beta$ -cyclodextrin cho hiệu quả tạo hạt tốt hơn hẳn so với các dạng vật liệu khác. Điều này thể hiện ở chỗ hệ hạt thu được có độ

tan tốt hơn (không bị kết tủa sau 10 ngày chế tạo) và có kích thước nhỏ hơn. Vì thế, chúng tôi đã lựa chọn  $\beta$ -cyclodextrin với công thức phối trộn 1 AMG: 2,5  $\beta$ -cyclodextrin để tổng hợp hạt NMG trong nghiên cứu này. Quá trình tổng hợp hạt được thực hiện theo quy trình gồm 4 bước chính gồm:

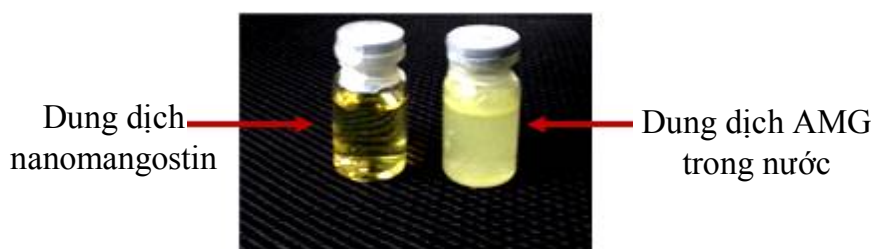
*Bước 1:* AMG 1mg/ml được hòa tan trong ethanol trong 30 phút ở tốc độ 400-500 vòng/phút sử dụng máy khuấy từ.

*Bước 2:*  $\beta$ -cyclodextrin 1mg/ml được hòa tan vào nước và được siêu âm 2 giờ trong bể siêu âm ở nhiệt độ phòng (Clifton model SW3H, Nickel-Electro, Hoa Kỳ).

*Bước 3:* (tạo hạt micelle), AMG and dung dịch chất mang được trộn đều trong 7 giờ ở nhiệt độ phòng sử dụng máy khuấy từ (ARE model, VELP, Italy).

*Bước 4:* dung dịch hạt micelle được để qua đêm và ly tâm ở 5.000 g trong 10 phút để loại bỏ hạt không được bọc hay không phân bố đều trong nước. Dung dịch hạt NMG ở phần trên tủa được lọc qua màng lọc 0,2  $\mu$ m và cất giữ ở nhiệt độ phòng cho các thí nghiệm tiếp theo.

Sử dụng công thức tạo hạt đã được thiết lập ở trên, dung dịch NMG thu được có màu vàng trong suốt (hình 2). Các đặc trưng của hạt đã được kiểm tra về hình thái, kích thước, thế zeta và đo phổ hấp thụ UV-vis.



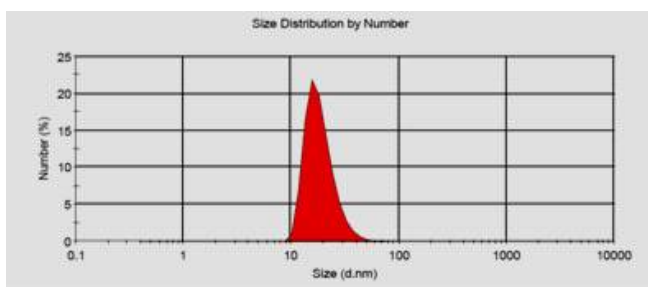
Hình 2. Dung dịch NMG thu được sử dụng chất mang  $\beta$ -cyclodextrin

### Xác định các đặc trưng của hạt

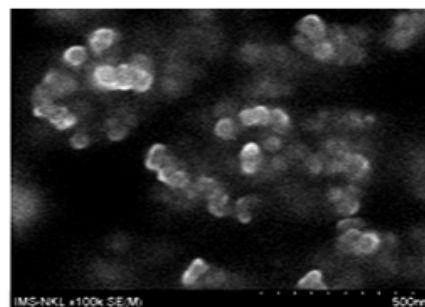
#### Hình thái và kích thước hạt NMG

Các thông số được xác định sử dụng máy DLS và kính hiển vi điện tử quét phát xạ trường FE-SEM. Kết quả đo trên máy DLS (hình 3) cho thấy hạt NMG thu được có kích thước chủ yếu đạt 15-50 nm. Các nghiên cứu trước đây đã

chỉ ra rằng kích thước các hạt nano có vai trò quan trọng trong vận chuyển thuốc. Các hạt có kích thước < 400 nm có thể đi qua thành mạch và tập trung ở khối u nhờ hiệu ứng tăng cường tính thấm và lưu (EPR), nhờ đó các phân tử nano có thể tập trung ở khối u nhiều hơn so với ở mô thường (Qiu et al., 2016).



Hình 3. Kích thước hạt NMG đo trên máy DLS

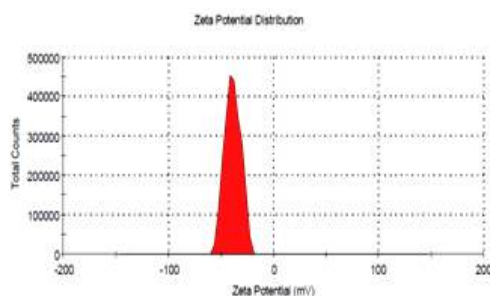


Hình 4. Ảnh chụp FE-SEM hạt NMG với độ phóng đại 100K

Kết quả chụp FE-SEM (hình 4) cũng cho thấy, hạt NMG thu được có kích thước < 50 nm. Như vậy, các kết quả kích thước hạt NMG sử dụng DLS là phù hợp với kết quả FE-SEM.

#### Thế zeta của hạt NMG

Độ tích điện bề mặt của hạt nano cũng được quan tâm vì nó ảnh hưởng đến độ bền của hạt trong dung dịch cũng như sự tương tác của hạt với tế bào. Về mặt lý thuyết, thế zeta được sử dụng như là một tiêu chí để đánh giá độ bền. Hạt NMG được xác định điện tích bề mặt và đo độ phân bố hạt sử dụng máy DLS. Theo lý thuyết, các hạt có thế zeta > - 40 mV được xem là bền (Qiu et al., 2016). Trong nghiên cứu này, thế zeta của NMG đạt  $\geq -38$  mV, gợi ý hạt NMG thu được có độ bền tốt (hình 5).



Hình 5. Thế zeta của hạt NMG đo trên máy DLS

#### Hàm lượng AMG trong phân tử NMG

Hàm lượng AMG trên hạt được xác định sử dụng hệ thống khối phổ LC-MS. Các kết quả thu được cho thấy NMG đã được tổng hợp thành công vì có một đỉnh xuất hiện với thời gian lưu (retention time) 25.3 - 25.6 phút cho cả

NMG và AMG (số liệu không trình bày ở đây). Hàm lượng AMG trong dung dịch hạt nano đạt  $2,90 \pm 0,25$  mg/ml.

#### Tương tác của AMG với chất mang

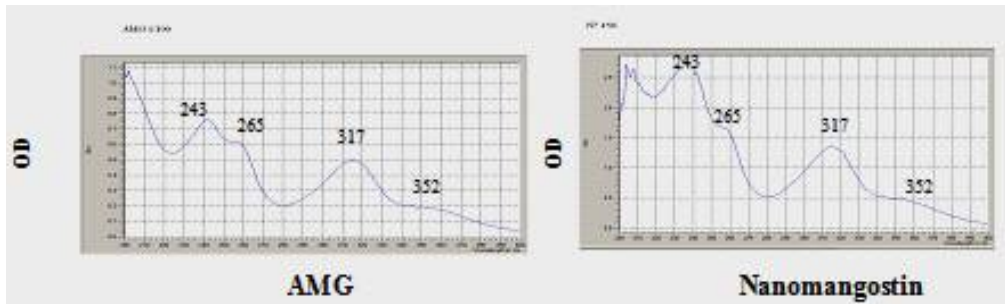
Quang phổ UV-vis của chất nghiên cứu trong dải bước sóng từ 190-400 nm đã được đo để kiểm tra sự thay đổi về nhóm chức có mặt trong phân tử NMG so với AMG. Kết quả thu được (hình 6) cho thấy phổ AMG chuẩn có các đỉnh 243, 265, 317 và 352 nm, tương ứng với các liên kết C=C; C-O-C; C=O trong phân tử chất này (Ahmad et al., 2013). Trong khi đó, phổ UV-vis của NMG thấy có sự thay đổi ở vùng bước sóng 243 nm, gợi ý tương tác hóa học nội phân tử giữa AMG và chất mang  $\beta$ -cyclodextrin đã xảy ra. Để khẳng định sự thay đổi, phổ hồng ngoại (IR) của NMG cần được xác định để chứng minh có sự thay đổi trong liên kết ở nhóm chức cụ thể.

#### Tác dụng kháng tế bào ung thư phổi A549

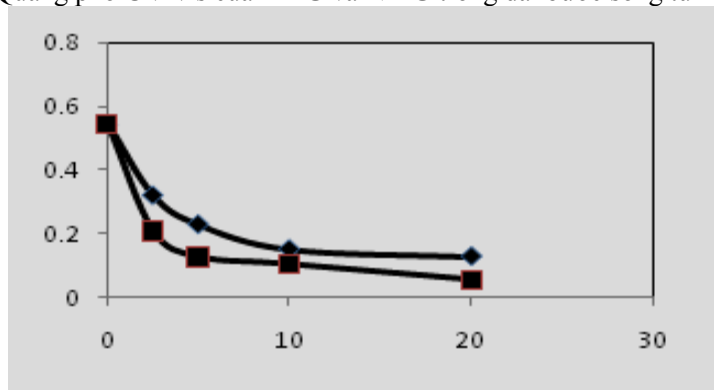
Các nghiên cứu trước đây của chúng tôi đã cho thấy AMG có tác dụng ức chế mạnh sự phát triển của một số dòng tế bào ung thư, trong đó có dòng tế bào ung thư phổi (Đỗ Thị Tuyên và nnk., 2012). Để tìm hiểu xem tương tác của AMG với  $\beta$ -cyclodextrin có ảnh hưởng đến hoạt tính của NMG hay không, hoạt tính gây độc tế bào ung thư phổi A549 của NMG đã được kiểm tra. Các kết quả thu được ở hình 7 cho thấy NMG thể hiện hoạt tính gây độc mạnh lên tế bào ung thư theo cách phụ thuộc nồng độ với giá trị  $IC_{50}$  đạt 4,86  $\mu$ g/ml cao hơn so với AMG dạng tự do là 2,34  $\mu$ g/ml, trong khi đó  $\beta$ -cyclodextrin không thể hiện hoạt tính gây độc (số liệu không trình bày ở đây). Như vậy NMG đã

thể hiện hoạt tính kháng ung thư *in vitro* tương tự với AMG tự do tan trong DMSO, chứng tỏ

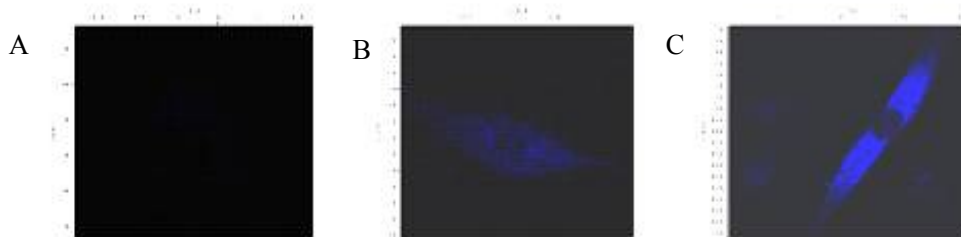
NMG bọc AMG đã phân tán tốt trong nước và vẫn thể hiện được hoạt tính của nó.



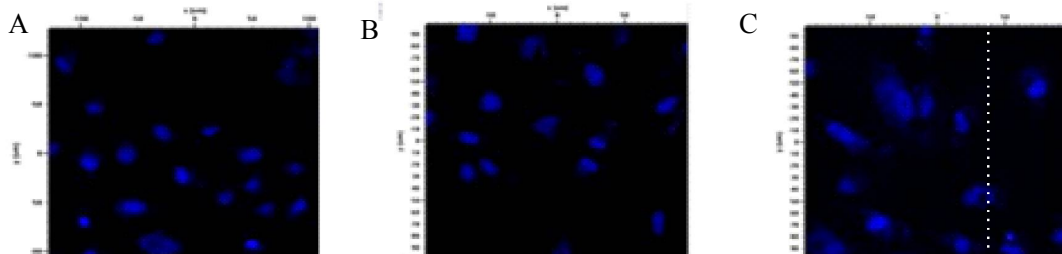
Hình 6. Quang phổ UV-vis của AMG và NMG trong dải bước sóng từ 190-400 nm



Hình 7. Hoạt tính gây độc tế bào của NMG (◆) và AMG (■) lên dòng tế bào ung thư phổi A549



Hình 8. Khả năng xâm nhập của NMG vào tế bào ung thư phổi  
A. Đối chứng; B. AMG; C. NMG.



Hình 9. Hình thái nhân tế bào khi xử lý với AMG và NMG  
A. Đối chứng; B. AMG; C. NMG.

### Khả năng xâm nhập của NMG vào tế bào ung thư phổi

Kết quả quan sát sự phát quang của AMG và NMG trong tế bào ung thư đã xử lý với các chất này so với đối chứng ở hình 8 đã cho thấy tế bào đối chứng không có khả năng phát quang trong khi tế bào được xử lý với AMG và NMG có khả năng này. Điều đó chứng tỏ AMG tan trong DMSO và NMG tan trong nước đã xâm nhập vào tế bào. Kết quả này cũng giải thích tại sao NMG có khả năng gây độc tế bào A549 tương tự như AMG tự do.

### Hình thái nhân tế bào khi xử lý với AMG và NMG

Quan sát hình thái nhân (hình 9) có thể nhận thấy rằng ở mẫu xử lý với AMG tự do (B), hình thái nhân không có nhiều khác biệt so với mẫu đối chứng (A). Tuy nhiên ở mẫu tế bào có xử lý NMG (C) thì nhân tế bào to hơn rõ rệt so với đối chứng và AMG tự do. Điều đó chứng tỏ NMG đã ảnh hưởng đến hình thái và kích thước của nhân tế bào. Phát hiện này có thể liên quan đến khả năng cảm ứng apoptosis của AMG ở các tế bào ung thư như đã được thông báo trước đây (Li et al., 2014).

### KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã giải quyết được vấn đề tăng khả năng phân tán trong nước của AMG nhưng vẫn duy trì được hoạt tính sinh học của nó. Các kết quả thu được gợi ý khả năng ứng dụng của chất này ở dạng hạt nano để xử lý các bệnh khác nhau trong đó có ung thư.

**Lời cảm ơn:** Nghiên cứu được hỗ trợ về kinh phí từ dự án TWAS, mã số 14-062 RG/BIO/AS\_G và NAFOSTED, mã số 2/2017/106/HĐTN.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

Aisha A. F., Ismail Z., Abu-Salah K. M., Majid A. M., 2012. Solid dispersions of  $\alpha$ -mangostin improve its aqueous solubility through self-assembly of nanomicelles. *J Pharm Sci.*, 101(2): 815-825X.

Ahmad M., Yamin B. M., Lazim A. M., 2013. Study on dispersion and characterisation of

$\alpha$ -mangostin loaded pH sensitive microgel systems. *Chem Cent J.*, 7: 85.

Ee G. C., Daud S., Izzaddin S. A., Rahmani M., 2008 *Garcinia mangostana*: a source of potential anti-cancer lead compounds against CEM-SS cell line. *J. Asian Nat. Prod. Res.*, 10: 475-479.

Ee G. C., Daud S., Taufiq-Yap Y. H., Ismail N. H., Rahmani M., 2006. Xanthones from *Garcinia mangostana* (Guttiferae). *Nat. Prod. Res.*, 20: 1067-1073.

Garnacho C., 2016. Intracellular drug delivery: mechanisms for cell entry. *Curr Pharm Design.*, 22(9): 1210-1226.

Kosem N., Ichikawa K., Utsumi H., Moongkarndi P., 2013. *In vivo* toxicity and antitumor activity of mangosteen extract. *J Nat Med.*, 67(2): 255-263.

Li P., Tian W., Ma X., 2014. Alpha-mangostin inhibits intracellular fatty acid synthase and induces apoptosis in breast cancer cells. *Mol Cancer.*, 13: 138.

Nguyen P. T. M., Falsetta M. L., Hwang G., Gonzalez M., Koo H., 2014.  $\alpha$ -Mangostin disrupts the development of *Streptococcus mutans* biofilms and facilitates its mechanical removal. *Plos One.*, 9(10), e1113122014.

Nguyen P. T. M., Marquis R. E., 2011. Antimicrobial actions of alpha-mangostin against oral Streptococci. *Can J Microbiol.*, 57: 217-225.

Pan-In P., Tachapruetininun A., Chaichanawongsaroj N., Banlunara W., Suksamrarn S., Wanichwecharungruang S., 2014. Combating *Helicobacter pylori* infections with mucoadhesive nanoparticles loaded with *Garcinia mangostana* extract. *Nanomedicine (Lond.)*, 9(3): 457-68.

Pan-In P., Wongsomboon A., Kokpol C., Chaichanawongsaroj N., Wanichwecharungruang S., 2015. Depositing  $\alpha$ -mangostin nanoparticles to sebaceous gland area for acne treatment. *J Pharmacol Sci.*, 129(4): 226-32.

Phuong T. M. N., Bac H. V., Nhung T. T.,

- Quyen D. V., 2015. Anti-biofilm activity of  $\alpha$ -mangostin isolated from *Garcinia mangostana* L. Zeitschrift für Naturforschung C., 70(11-12)c: 313-318.
- Qiu S., Granet R., Mbakidi J. P., Brégier F., Pouget C., Micallef L., Sothea-Ouk T., Leger D. Y., Liagre B., Chaleix V., Sol V., 2016. Delivery of tanshinone IIA and  $\alpha$ -mangostin from gold/PEI/cyclodextrin nanoparticle platform designed for prostate cancer chemotherapy. Bioorg Med Chem Lett., S0960-894X(16)30329-8.
- Đỗ Thị Tuyên, Nguyễn Thị Mai Phương, Nguyễn Thị Ngọc Dao, Quyền Đình Thi 2012. Hoạt tính ức chế sự phát triển tế bào ung thư của mangostin từ vỏ quả măng cụt. Tạp chí Dược liệu, 7: 123-128.
- Yao L., Gu X., Song Q., Wang X., Huang M., Hu M., Hou L., Kang T., Chen J., Chen H., Gao X., 2016. Nanoformulated alpha-mangostin ameliorates Alzheimer's disease neuropathology by elevating LDLR expression and accelerating amyloid-beta clearance. J. Control Release, 226: 1-14.

## CYTOTOXICITY OF $\alpha$ -MANGOSTIN ENCAPSULATED POLYMERIC NANOPARTICLES AGAINST LUNG CANCER CELLS

Nguyen Thi Mai Phuong<sup>1,2</sup>, Tran Dai Lam<sup>2</sup>, Ta Thu Mai<sup>1</sup>, Nguyen Trung Hop<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute of Biotechnology, VAST

<sup>2</sup>Institute of Material Sciences, VAST

### SUMMARY

Alpha-Mangostin (AMG) isolated from *Garcinia mangostana* L., has been intensively reported to possess potent anti-cancer properties. However its clinical application is limited due to poor aqueous-solubility. Here, we successfully synthesised and characterised water-soluble  $\beta$ -cyclodextrin-coated AMG (NMG) with size of <50 nm and zeta potential of -38 mV. The changes in spectra of NMG compared to AMG suggested an interaction between AMG and the carrier  $\beta$ -cyclodextrin. Similar cytotoxic activities against lung cancer cells A549 of water-soluble NMG and organic-solvent soluble AMG were found with IC<sub>50</sub> of 2.34 and 4.86  $\mu$ g/ml, respectively. Moreover, observation under fluorescent microscopy indicated that NMG was taken up into the cancer cells and clearly affected nuclear morphology. The obtained data demonstrates that the synthesized NMG improves bioavailability of AMG while maintains its anti-cancer activity.

**Keywords:** *Garcinia mangostana*,  $\alpha$ -mangostin, cancer cell lines, cytotoxicity, nanoparticles.

**Citation:** Nguyen Thi Mai Phuong, Tran Dai Lam, Ta Thu Mai, Nguyen Trung Hop, 2018. Cytotoxicity of  $\alpha$ -mangostin encapsulated polymeric nanoparticles against lung cancer cells. Tap chi Sinh hoc, 40(1): 108-114. DOI: 10.15625/0866-7160/v40n1.10504.

\*Corresponding author: phuongnguyenibt@gmail.com

Received 7 November 2018, accepted 12 March 2018