

DOI:10.22144/ctu.jsi.2020.116

NGHIÊN CỨU HOẠT TÍNH ỨC CHẾ MATRIX METALLOPROTEINASE-8 CỦA CÁC CAO CHIẾT NẤM *Isaria cicadae* VÀ *Isaria tenuipes* ĐƯỢC PHÂN LẬP TẠI VIỆT NAM

Mai Kiều Tiên^{1*}, Nguyễn Chí Dũng^{2,3,4}, Đinh Minh Hiệp² và Ngô Kế Sương³

¹Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia TP. Hồ Chí Minh

²Ban Quản lý Khu Nông nghiệp Công nghệ cao TP. Hồ Chí Minh, Việt Nam

³Viện Sinh học Nhiệt đới, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

⁴Học viện Khoa học và Công nghệ, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

*Người chịu trách nhiệm về bài viết: Mai Kiều Tiên (email: maikieutien2512@gmail.com)

ABSTRACT

Thông tin chung:

Ngày nhận bài: 04/03/2020

Ngày nhận bài sửa: 09/06/2020

Ngày duyệt đăng: 29/06/2020

Title:

The study on matrix metalloproteinase-8 inhibitory activity of *Isaria cicadae* and *Isaria tenuipes* extracts isolated in Vietnam

Từ khóa:

Isaria cicadae, *Isaria tenuipes*, MMP-8, polysaccharide, ức chế di căn

Keywords:

Isaria cicadae, *Isaria tenuipes*, metastases suppression, MMP-8, polysaccharide

Isaria cicadae (*I. cicadae*) and *Isaria tenuipes* (*I. tenuipes*) are insect parasitic fungi that contain many bioactivities including tumor inhibited activity, anticancer, immune booster. MMP-8 (Matrix Metalloproteinase-8) is one of the collagenases belonging to the endopeptidase enzyme family in mammals, related to extracellular matrix degeneration, angiogenesis, invasion and metastasis. The objective of this study conducted to investigate metastatic inhibitory activity of MMP-8 through restraining collagen resolution using 26 extracts of *I. cicadae* and *I. tenuipes*, at concentrations of 20, 200, 2000 µg/mL. Cordyceps polysaccharide extract (CPS) of *I. cicadae* fruiting body exhibited the highest of MMP-8 inhibitory capacity at the concentration of 2000 µg/mL, with inhibitory ratio was $52.05 \pm 0.18\%$. The results show the MMP-8 inhibitory potential of polysaccharide extract, plant the seed for more in-depth studies on MMP-8, *I. cicadae* and *I. tenuipes* in the future.

TÓM TẮT

Isaria cicadae (*I. cicadae*) và *Isaria tenuipes* (*I. tenuipes*) là nấm ký sinh côn trùng chứa nhiều hợp chất có hoạt tính sinh học bao gồm hoạt tính ức chế khối u, kháng ung thư, tăng cường miễn dịch. MMP-8 (Matrix Metalloproteinase-8) là một trong những collagenase thuộc endopeptidase ở động vật có vú, liên quan đến sự thoái hóa chất nền ngoại bào, tăng sinh mạch, xâm lấn và di căn ung thư. Mục tiêu của nghiên cứu nhằm khảo sát hoạt tính ức chế di căn thông qua ức chế sự phân giải collagen của MMP-8 bằng 26 loại cao chiết của hai loài *I. cicadae* và *I. tenuipes*, ở các nồng độ 20, 200, 2000 µg/mL. Cao chiết cordyceps polysaccharide (CPS) *I. cicadae* quả thể thể hiện khả năng ức chế MMP-8 là cao nhất ở nồng độ 2000 µg/mL, với tỷ lệ ức chế là $52,05 \pm 0,18\%$. Kết quả cho thấy tiềm năng ức chế MMP-8 của cao chiết polysaccharide, làm tiền đề cho các nghiên cứu chuyên sâu hơn về MMP-8, *I. cicadae* và *I. tenuipes* trong tương lai.

Trích dẫn: Mai Kiều Tiên, Nguyễn Chí Dũng, Đinh Minh Hiệp và Ngô Kế Sương, 2020. Nghiên cứu hoạt tính ức chế matrix metalloproteinase-8 của các cao chiết nấm *Isaria cicadae* và *Isaria tenuipes* được phân lập tại Việt Nam. Tạp chí Khoa học Trường Đại học Cần Thơ. 56(Số chuyên đề: Khoa học tự nhiên)(2): 89-94.

1 GIỚI THIỆU

Ung thư là một trong những căn bệnh gây thách thức hàng đầu trên thế giới. Nguyên nhân khiến chúng trở nên ác tính là do khả năng tăng sinh, xâm lấn và di căn (Phạm Văn Phúc, 2018). Di căn là quá trình tế bào ung thư được tách khỏi khối u nguyên phát bằng cách tăng khả năng di chuyển, thoát mạch, tồn tại trong máu, theo dòng máu đến vị trí khác trong cơ thể và phát triển tại đó (Joyce and Pollard, 2009). Các enzyme phân giải cấu trúc nền (matrix metalloproteinase - MMP) là endopeptidase có ion kẽm ở trung tâm hoạt động. Chúng có vai trò cắt đứt các liên kết peptide giữa các tế bào và giữa tế bào với protein chất nền ngoại bào, tạo thành các tế bào ở dạng tự do liên quan đến quá trình xâm lấn, di căn ở bệnh ung thư và nhiều bệnh lý khác (Zitka *et al.*, 2010). Sự phá vỡ các liên kết này là cần thiết cho quá trình hình thành, phát triển phôi, sinh sản và tu sửa mô. Tuy nhiên, nồng độ MMP tăng cao gây thoái hóa mô và nhiều bệnh lý nghiêm trọng, đặc biệt là ung thư. MMP được phân loại dựa vào cấu trúc và cơ chất của chúng bao gồm các nhóm: collagenase, gelatinase, stromelysin, matrilysin, MMP màng và các MMP khác (Zitka *et al.*, 2010). Trong đó, matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) hay còn gọi là collagenase-2 thuộc nhóm collagenase, được tìm thấy ở tế bào bạch cầu trung tính, tế bào biểu mô, nguyên bào sợi, đại thực bào (Korpi *et al.*, 2008). Chức năng của chúng là phân giải protein của chất nền ngoại bào, kích thích sản xuất interleukin 6 và 8 điều hòa phát triển khối u và gây viêm (Thirkettle *et al.*, 2013).

I. cicadae và *I. tenuipes* là nấm ký sinh côn trùng thuộc họ Cordycipitaceae (Đỗ Thị Thiên Lý và *ctv.*, 2015), với nhiều hoạt tính sinh học bao gồm hoạt tính kháng oxy hóa, tăng cường miễn dịch và chống ung thư (Nam *et al.*, 2001; Đỗ Thị Thiên Lý và *ctv.*, 2015; Trần Ngọc Lân và *ctv.*, 2011). Cao chiết của *I. tenuipes* nuôi cấy nhân tạo có khả năng ức chế các dòng tế bào ung thư ở người (Đỗ Thị Thiên Lý và *ctv.*, 2015). Thành phần polysaccharide từ *I. cicadae* có hoạt tính sinh học trong kích hoạt và điều hòa miễn dịch, chống ung thư (Xu *et al.*, 2018). Ngoài ra, nghiên cứu ức chế collagenase từ các cao chiết *Cordyceps sp.* cho kết quả ức chế cao nhất đối với cao chiết polysaccharide (Hong *et al.*, 2019). Do đó, nghiên cứu giúp sàng lọc và xác định cao chiết có tiềm năng ức chế MMP-8, làm cơ sở cho nghiên cứu chuyên sâu hơn về kháng di căn cũng như thu nhận

được các hợp chất tiềm năng kháng di căn có trong cao chiết.

2 VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1 Đối tượng nghiên cứu

Mẫu nấm: *Isaria cicadae* và *Isaria tenuipes* được cung cấp bởi Trung tâm Nghiên cứu và Ứng dụng Sinh học, Thành phố Hồ Chí Minh (Tp. HCM). Cao chiết từ sinh khối và quả thể của *I. cicadae* và *I. tenuipes* được chiết xuất tại phòng thí nghiệm Sinh hóa, khoa Sinh học – Công nghệ Sinh học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc Gia, Tp. HCM.

Hóa chất: thuốc nhuộm coomassie brilliant blue (CBB) R250 C.I.42660 (Merck, Germany).

Enzyme: matrix metalloproteinase-8 từ *Clostridium hostolyticum*, EC 3.4.24.3 (Sigma Aldrich).

Thiết bị: máy elisa reader Benchmark plus (BIO-RAD, Mỹ).

2.2 Phương pháp chiết cao

Các cao chiết được chiết xuất theo phương pháp cô lập hợp chất hữu cơ (Nguyễn Kim Phi Phụng, 2007).

2.2.1 Phương pháp chiết ngâm kiệt

Nguyên liệu (sinh khối và quả thể) sấy khô, xay nhỏ và ngâm với ethanol 96°. Thu được dịch chiết và bã nguyên liệu. Cô quay dịch chiết ở 50°C, thu được cao chiết ethanol (EtOH).

Bã nguyên liệu được sấy khô ở 60-70°C, ngâm với nước cất 65°C trong 2 giờ, thu được dịch chiết. Sau đó, tủa dịch chiết với cồn lạnh theo tỷ lệ 1:4 trong 24 giờ, thu kết tủa, sấy khô thu được cao chiết *cordyceps* polysaccharide (CPS).

2.2.2 Phương pháp chiết lỏng-lỏng

Nguyên liệu là cao chiết EtOH được pha loãng với nước cất, thêm dung môi petroleum ether vào trộn đều và để yên. Có sự phân chia thành hai lớp, thu lớp dịch nổi bên trên. Sau đó, cô quay dịch nổi vừa thu được ở 50°C, thu được cao chiết petroleum ether (PE).

Tương tự cách chiết PE, sử dụng cao chiết EtOH làm nguyên liệu, thêm dung môi ethyl acetate vào trộn đều và để yên. Có sự phân chia thành hai lớp, thu phần dịch nổi bên trên, cô quay ở 45°C và thu được cao chiết ethyl acetate (EA).

Tương tự, sử dụng cao chiết EtOH làm nguyên liệu, thay dung môi bằng n-butanol vào trộn đều và

đề yên. Có sự phân chia thành hai lớp, thu lấy phần dịch nổi bên trên cô quay ở 65°C và thu được cao chiết n-butanol (Bu hoặc BuOH).

Sử dụng lớp dưới dịch chiết BuOH (sau khi đã thu lớp bên trên) làm nguyên liệu, cô quay dịch chiết ở 50°C và thu được cao chiết nước (H₂O).

2.2.3 Phương pháp chiết exopolysaccharide (EPS) (chỉ áp dụng cho mẫu sinh khối)

Nguyên liệu là dịch môi trường sau khi thu sinh khối, lọc và hấp khử trùng. Tiến hành cô quay ở 60°C đến khi còn 1/10 thể tích ban đầu. Thêm cồn lạnh vào kết tủa dịch chiết, thu kết tủa và sấy khô ở 50°C, ta được cao chiết EPS.

2.3 Phương pháp phân giải collagen

Thuốc nhuộm coomassie brilliant blue (CBB) R250 nồng độ 0,2% tạo phức với protein, cơ chất được sử dụng trong thí nghiệm là collagen. Các cao chiết của *I. cicadae* và *I. tenuipes* được ủ với 5 µL MMP-8 0,1 µg/mL trong một giờ ở 37°C, nồng độ là 20, 200 và 2000 µg/mL. Thêm 10 µL collagen 5 mg/mL và 75 µL đệm collagenase (tris-HCl 50mM, CaCl₂ 10mM, NaCl 0,15M, pH 7,4), ủ ở 37°C trong 4 giờ. Sau đó, thêm 100 µL CBB 0,2% nhuộm màu collagen, loại bỏ dịch nổi và thêm vào 250 µL dimethyl sulfoxide (DMSO) 20% hòa tan kết tủa. Mẫu được đo mật độ quang ở bước sóng 600 nm bằng máy elisa reader. Kết quả được tính bằng công thức (Osathanunkul *et al.*, 2013):

$$\%U = \frac{(A_{600\text{mau}} - A_{600\text{mautrang}}) - (A_{600\text{dc}} - A_{600\text{mautrang}})}{(A_{600\text{collagen}} - A_{600\text{mautrang}})} \times 100$$

Trong đó: %U: Phần trăm ức chế MMP-8 của cao chiết

A_{600mau}: Mẫu có collagenase với chất cần khảo sát

A_{600mautrang}: Mẫu chỉ có đệm, CBB và DMSO

A_{600dc}: Mẫu có collagenase và không có chất cần khảo sát

A_{600collagen}: Mẫu chỉ có collagen và đệm

2.4 Phương pháp phân tích số liệu

Các phép so sánh xử lý bằng phần mềm SPSS 22.0 (SPSS Inc., Mỹ). Trong đó, sự khác biệt trong khả năng ức chế MMP-8 của các loại cao chiết được xác định bằng thống kê một nhân tố (One-way ANOVA) với phép so sánh Duncan ở độ tin cậy 95%. Sự khác biệt trong bộ phận thu nhận trong từng loại cao chiết được xác định bằng phép so sánh hai trung bình (2 sample t-test).

3 KẾT QUẢ VÀ BIỆN LUẬN

Chiết xuất từ sinh khối và quả thể của *I. cicadae* và *I. tenuipes* thu được 26 loại cao chiết, được sử dụng trong ức chế MMP-8. Các kết quả ức chế được trình bày ở Bảng 1 và Bảng 2.

Bảng 1 cho thấy, khi tăng nồng độ từ 20 µg/mL lên 200 µg/mL và 2000 µg/mL, khả năng ức chế MMP-8 của tất cả các cao chiết đều tăng. Thí dụ, cao EtOH sinh khối tăng từ 8,641 ± 1,61% lên 10,11 ± 1,51% và 21,50 ± 2,39%. Khi so sánh phần trăm ức chế MMP-8 của sinh khối *I. cicadae* trong cùng một cột, ta thấy phần trăm ức chế MMP-8 của cao chiết CPS là cao nhất so với các cao chiết còn lại. Tương tự, đối với quả thể *I. cicadae*, cao chiết CPS có giá trị ức chế MMP-8 cao nhất so với năm loại cao chiết còn lại.

Bảng 1: Kết quả phần trăm ức chế MMP-8 của các cao chiết *I. cicadae* (%)

Cao chiết	Sinh khối <i>I. cicadae</i> (µg/mL)			Quả thể <i>I. cicadae</i> (µg/mL)		
	20	200	2000	20	200	2000
EtOH	8,641 ± 1,61b	10,11 ± 1,51f	21,50 ± 2,39ef	3,244 ± 3,57c	18,97 ± 1,94a	25,86 ± 1,62b
CPS	14,77 ± 0,54a	29,13 ± 0,74a	51,52 ± 0,32a	12,28 ± 1,48a	20,18 ± 1,22a	52,05 ± 0,18a
EPS	10,14 ± 2,47b	27,45 ± 0,80b	45,15 ± 0,72b	-	-	-
PE	4,254 ± 2,42c	21,75 ± 1,22c	28,83 ± 1,85d	5,077 ± 3,26bc	18,79 ± 1,42a	20,60 ± 4,16d
EA	3,970 ± 0,84c	10,79 ± 1,41f	34,20 ± 2,40c	6,763 ± 2,14b	11,58 ± 2,28c	22,07 ± 3,19cd
BuOH	14,68 ± 1,71a	19,21 ± 1,05d	23,24 ± 1,83e	3,904 ± 2,95bc	13,62 ± 1,81b	24,60 ± 4,06bc
Nước	10,61 ± 0,74b	14,71 ± 1,69e	19,49 ± 0,93f	10,58 ± 1,01a	18,11 ± 0,93a	26,89 ± 1,70b

Các giá trị trung bình trong cùng một cột có chữ cái theo sau giống nhau thì không khác biệt có ý nghĩa thống kê (p < 0,05).

Đối với kết quả ở Bảng 2, các cao chiết *I. tenuipes* ức chế MMP-8 khi tăng nồng độ cao chiết từ 20 µg/mL lên 200 µg/mL và 2000 µg/mL. Thí dụ, cao chiết EtOH sinh khối tăng từ 2,084 ±

1,30% lên 11,74 ± 1,03% và 23,37 ± 1,70%. So sánh tỷ lệ ức chế MMP-8 của các cao chiết sinh khối *I. tenuipes* trong cùng một cột, ta thấy cao chiết CPS có tỷ lệ ức chế MMP-8 là cao nhất so

với các cao chiết còn lại. Tương tự, so sánh tỷ lệ ức chế MMP-8 của cao chiết quả thể *I. tenuipes* trong cùng một cột cho thấy, ở nồng độ 20 µg/mL cao chiết EA cho phần trăm ức chế cao nhất là 15,22 ± 1,73%, thấp dần là cao chiết CPS với 10,69 ± 0,90%, EtOH là 6,994 ± 0,92%,...vv. Tuy nhiên, khi tăng nồng độ lên 200 µg/mL cao chiết BuOH, EA và CPS có tỷ lệ ức chế MMP-8 tương đương nhau, lần lượt 21,22 ± 1,03%, 19,29 ± 4,39% và 19,88 ± 1,59%. Tiếp tục, ở nồng độ lên 2000

µg/mL cao chiết CPS có phần trăm ức chế cao nhất, cao chiết EA chỉ xếp thứ ba sau cao chiết CPS và BuOH. Bảng 1 và Bảng 2 cho thấy, tất cả các cao chiết ở nồng độ 20 và 200 µg/mL có phần trăm ức chế MMP-8 nhỏ hơn 30%. Tuy nhiên, với nồng độ 2000 µg/mL có ba loại cao chiết CPS có phần trăm ức chế MMP-8 cao hơn 50%, cao nhất là loại cao chiết CPS quả thể của *I. cicadae* với 52,05 ± 0,18%. Do đó, có thể thấy rằng cao chiết CPS rất có tiềm năng trong ức chế MMP-8.

Bảng 2: Kết quả phần trăm ức chế MMP-8 của các cao chiết *I. tenuipes* (%)

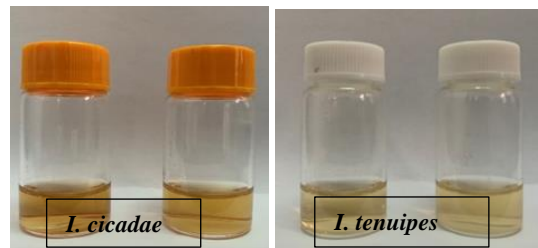
Cao chiết	Sinh khối <i>I. tenuipes</i> (µg/mL)			Quả thể <i>I. tenuipes</i> (µg/mL)		
	20	200	2000	20	200	2000
EtOH	2,084 ± 1,30d	11,74 ± 1,03c	23,37 ± 1,70f	6,994 ± 0,92c	17,85 ± 1,11b	24,79 ± 1,41d
CPS	10,11 ± 0,96a	20,50 ± 1,67a	51,05 ± 0,92a	10,69 ± 0,90b	19,88 ± 1,59ab	43,21 ± 0,92a
EPS	9,49 ± 0,92a	21,47 ± 3,39a	33,92 ± 1,44b	-	-	-
PE	6,154 ± 0,64b	12,39 ± 0,74c	31,76 ± 1,14c	4,797 ± 0,87d	18,09 ± 1,39b	25,21 ± 0,94d
EA	4,054 ± 0,72c	14,97 ± 1,14b	25,83 ± 1,46e	15,22 ± 1,73a	19,29 ± 4,39ab	31,04 ± 0,80c
BuOH	9,740 ± 0,82a	19,82 ± 0,88a	28,54 ± 1,29d	4,862 ± 0,94d	21,22 ± 1,03a	35,52 ± 1,48b
Nước	7,075 ± 1,17b	20,35 ± 0,81a	25,80 ± 1,37e	1,131 ± 0,87e	13,47 ± 1,04c	24,91 ± 1,16d

Các giá trị trung bình trong cùng một cột có chữ cái theo sau giống nhau thì không khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

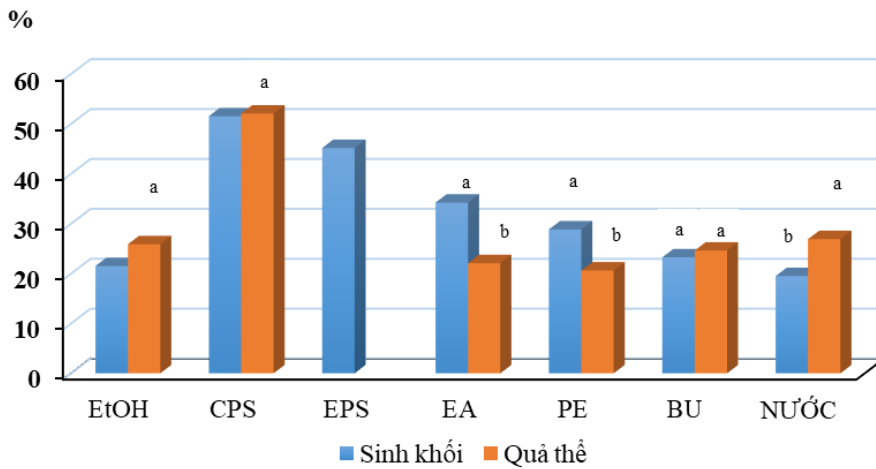
Ngoài ra, với tiềm năng ức chế MMP-8 của cao chiết CPS ở nồng độ 2000 µg/mL. Chúng tôi nhận thấy, khả năng ức chế MMP-8 giữa cao chiết CPS sinh khối và quả thể *I. cicadae* có sự khác biệt ($P < 0,05$) (Hình 2). Phần trăm ức chế MMP-8 của sinh khối và quả thể tương ứng là 51,52 ± 0,32% và 52,05 ± 0,18%. Cao chiết CPS quả thể *I. cicadae* có phần trăm ức chế cao gấp 1,01 lần cao chiết sinh khối. Tương tự, khả năng ức chế MMP-8 giữa cao chiết CPS sinh khối và quả thể *I. tenuipes* có sự khác biệt ($P < 0,05$) (Hình 3). Phần trăm ức chế MMP-8 của sinh khối và quả thể lần lượt là 51,05 ± 0,92% và 43,21 ± 0,92%. Như vậy, cao chiết CPS sinh khối *I. tenuipes* có phần trăm ức chế cao gấp 1,18 lần cao chiết quả thể.

Từ các kết quả trên cho thấy, cao chiết CPS có khả năng ức chế MMP-8. Hơn nữa, quá trình chiết xuất cao chiết CPS từ *I. cicadae* và *I. tenuipes* theo phương pháp tương tự với phương pháp chiết cao của Chen *et al.* cho rằng, thành phần chính của cao chiết CPS là polysaccharide (Chen *et al.*, 2013). Hay nghiên cứu về khả năng ức chế MMP-1 (là collagenase cùng nhóm với MMP-8) của các cao chiết từ *Cordyceps sp.* cho kết quả ức chế cao nhất

đối với cao chiết CPS ở nồng độ 2000 µg/mL và xác định có 75% polysaccharide có trong cao chiết CPS (Hong *et al.*, 2019). Do đó, có khả năng cao chiết CPS từ *I. cicadae* và *I. tenuipes* cũng chứa *Cordyceps* polysaccharide với các hoạt tính tương tự *Cordyceps sp.* Ngoài ra, nghiên cứu trước đó về hoạt tính ức chế MMP-1, sử dụng các cao chiết từ *I. cicadae* và *I. tenuipes* cũng cho kết quả ức chế cao nhất đối với cao chiết CPS (Mai Kiều Tiên và *ctv.*, 2019). Như vậy, ngoài tiềm năng ức chế MMP-8 thì cao chiết CPS có thể cũng chứa các thành phần và hoạt tính tương tự với cao chiết CPS của *Cordyceps sp.*

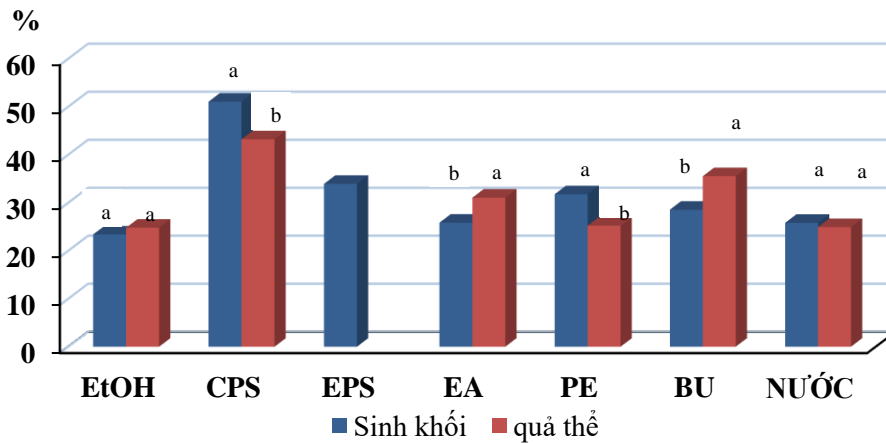


Hình 1: Cao chiết CPS sinh khối và quả thể của *I. cicadae* và *I. tenuipes* pha loãng ở nồng độ 2000 µg/mL



Hình 2 : Phần trăm ức chế MMP-8 của các cao chiết sinh khối và quả thể *I. cicadae* ở nồng độ 2000 µg/mL

(Các giá trị trung bình trong cùng một loại cao có chữ cái ở trên giống nhau thì không khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$)).



Hình 3: Phần trăm ức chế MMP-8 của các cao chiết sinh khối và quả thể *I. tenuipes* ở nồng độ 2000 µg/mL

(Các giá trị trung bình trong cùng một loại cao có chữ cái ở trên giống nhau thì không khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$)).

Nghiên cứu trước đây cho rằng, sự có mặt của MMP-8 ở các mô ung thư giúp kiểm soát được quá trình phát triển và di căn của tế bào ung thư (Korpi *et al.*, 2008). Tuy nhiên, trái ngược với điều này, báo cáo sau đó chứng minh sự có mặt của MMP-8 xúc tác các tế bào ung thư sản xuất các chất điều hòa phát triển của khối u. Thirkettle *et al.* (2013) cho rằng chúng có liên quan đến tiến trình phát triển của ung thư. Thực vậy, các nghiên cứu về hoạt tính và quá trình ức chế MMP-8 còn rất hạn chế. Mặc khác, với vai trò cơ bản của một protease thuộc nhóm phân giải collagenase thì hoạt tính phân giải các protein chất nền ngoại bào liên quan

đến quá trình sinh lý cơ thể của MMP-8 được nhấn mạnh vì chúng góp phần tạo ra quá trình di căn (Zitka *et al.*, 2010). Do đó, kết quả nghiên cứu ức chế MMP-8 nhằm sàng lọc được loại cao chiết ức chế quá trình phân giải protein và các liên kết ngoại bào mà tác nhân chính là các cao chiết *I. cicadae* và *I. tenuipes* phân lập tại Việt Nam. Kết quả đã tìm ra cao chiết CPS có khả năng ức chế MMP-8 cao nhất, góp phần cho nghiên cứu chuyên sâu hơn về MMP-8 và các hợp chất tự nhiên có hoạt tính sinh học có trong cao chiết *I. cicadae* và *I. tenuipes*.

4 KẾT LUẬN

Nghiên cứu này chỉ ra rằng các cao chiết CPS chiết xuất từ *I. cicadae* và *I. tenuipes* có tiềm năng ức chế MMP-8 ở nồng độ 2000 µg/mL. Trong đó, cao chiết CPS quả thể *I. cicadae* có phần trăm ức chế là cao nhất với $52,05 \pm 0,18\%$. Đây là tiền đề cho các nghiên cứu chuyên sâu hơn về các thành phần chính của cao chiết CPS đối với hoạt tính ức chế MMP-8 nói riêng và hoạt tính kháng di căn nói chung.

LỜI CẢM ƠN

Nhóm tác giả xin chân thành cảm ơn đơn vị cung cấp giống từ Trung tâm Nghiên cứu và Ứng dụng Sinh học TP.HCM, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam – Viện Sinh học Nhiệt đới TP.HCM và phòng thí nghiệm Sinh hóa thuộc bộ môn Sinh hóa, trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia TP.HCM đã hỗ trợ dụng cụ và thiết bị để chúng tôi thực hiện đề tài này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Chen, J., Lai, P., Shen, H., Zhen, H., Fang, R., 2013. Effect of extraction methods on polysaccharide of clitocybe maxima stipe. *Advance journal of food science and technology*. 5(3): 370-373.

Đỗ Thị Thiên Lý, Phạm Nữ Kim Hoàng, Phan Hữu Hùng, Nguyễn Việt Trường, Lê Huyền Ái Thúy và Trương Bình Nguyên, 2015. Bước đầu nghiên cứu chi *Isaria* tại núi Langbiang thuộc cao nguyên Lâm Viên. Hội nghị khoa học toàn quốc về sinh thái và tài nguyên sinh vật lần thứ 6. 228-236.

Hong, N. N., Tim, C. H., Dung, N. C., Hiep, D. M., and Suong, N. K., 2019. Screening of the matrix metalloproteinase inhibitory activity on extracts from *Cordyceps neovolkiana* DL0004 and *Cordyceps takaomontana* DL0038A fungi. *Journal of Science Ho Chi Minh City Open University*. 10(1): 52-57.

Joyce, A. J. and Pollard, W. J., 2009. Microenvironmental regulation of metastasis. *Nature review cancer*. 9: 239-252.

Korpi, J. T., Kervinen, V., Maklin, H. et al., 2008. Collagenase-2 (matrix metalloproteinase-8) plays a protective role in tongue cancer. *British Journal of Cancer*. 98(4): 766-775.

Lu, R., Miyakoshi, T., Tian, G. and Yoshida, T., 2007. Structural studies of *Paecilomyces tenuipes* Samson polysaccharide-part-2. *Carbohydrat Polymers*. 67(3): 343-346.

Luyen, V. T., Hiep, D. M., Nguyen, T. B., Thuan, L. D., Hanh, T. V., and Thuy L. H. A., 2016.

Molecular phylogenetic analysis to support the identification of samples DL0038A & DL0038B belonging to *Cordyceps* genus. *Science and Technology Development Journal*. 19(1): 55-65.

Mai Kiều Tiên, Nguyễn Chí Dũng, Đinh Minh Hiệp và Ngô Kế Sương, 2019. Nghiên cứu hoạt tính ức chế MMP-1 của các cao chiết nấm *Isaria cicadae* và *Isaria tenuipes* phân lập tại Việt Nam. *Tạp chí Di truyền học và Ứng dụng*. 7: 39-44.

Nam, K. S., Jo, Y. S., Kim, Y. H., Hyun, J. W. and Kim, H. W., 2001. Cytotoxic activities of acetoxyscirpenediol and ergosterol peroxide from *Paecilomyces tenuipes*. *Life Science*. 69(2): 229-237.

Nguyễn Kim Phi Phụng, 2007. Phương pháp cô lập hợp chất hữu cơ. NXB Đại học quốc gia Tp. HCM. 180-196, 244-249.

Osathanukul, M., Buddhachat, K. and Chomdej, S., 2013. A modified colorimetric method of gelatinolytic assay using bacterial collagenase type II as a model. *Analytical Biochemistry*. 433(2): 168-170.

Phạm Văn Phúc, 2018. Giáo trình Sinh học Ung thư. Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc Gia Tp.HCM.

Thirkettle, S., Decock, J., Arnold, H., Pennington, C. J., Jaworski, D. M. and Edwards, D. R., 2013. Matrix metalloproteinase 8 (collagenase 2) induces the expression of interleukins 6 and 8 in breast cancer cells. *Journal Biology Chemistry*. 288(23): 16282-16294.

Trần Ngọc Lân, Thái Thị Ngọc Lam, Nguyễn Thị Thúy, Trần Văn Cảnh và Nguyễn Thị Thu, 2011. Nghiên cứu đặc điểm sinh học của nấm ký sinh côn trùng *Isaria tenuipes* (Peck) Samson ở vườn quốc gia Pù Mát và khu bảo tồn thiên nhiên Pù Huống, tỉnh Nghệ An. Hội nghị khoa học toàn quốc lần thứ 4. 1185-1191.

Xu, Z., Yan, X. Song, Z., et al., 2018. Two heteropolysaccharides from *Isaria cicadae* Miquel differ in composition and potentially immunomodulatory activity. *International Journal of Biological Macromolecules*. 117: 610-616.

Zitka, O., Kukacka, J., Krizkova, S. et al., 2010. Matrix Metalloproteinase. *Current Medicinal Chemistry*. 17: 3751-3768.