

SOURCES, CLASSIFICATION, AND APPLICATION OF FATTY ACID IN CANCER TREATMENT FROM PRECLINICAL INVESTIGATIONS: REVIEW

Tran Thi Le Quyen^{1*}, Tran Thi Thanh Tram¹, Ho Thi Nguyen Sa¹, Nguyen Ngoc Hieu²

¹Da Nang University of Medical Technology and Pharmacy, ²Duy Tan University

ARTICLE INFO	ABSTRACT
Received: 21/01/2023	Uncontrolled cell proliferation has a role in a variety of diseases, including cancer, and it is the second most prevalent cause of death globally. The global burden of cancer has made it challenging for researchers to develop cancer treatments strategy. Previous studies reported that fatty acids have anti-cancer properties and can prevent tumor development, invasion, metastasis. Unsaturated fatty acids generally offer a wealth of advantages and nutritional value to both people in general and cancer sufferers in particular. However recent investigations demonstrated that saturated fatty acids have a crucial function in nutrition for human health. In this review, we provide essential information on the sources and classification of fatty acids based on various scientific basis. The authors produce testimony that saturated fatty acids as well as unsaturated fatty acid could inhibit the proliferation of cancer cells, providing a new perspective on the value of saturated fatty acids in daily nutrition. The authors also provided the findings of investigations on the conflicting effects of fatty acids in the treatment of several types of malignant cells. This review is intended to confirm the value of fatty acids in the patient's diet and to support the novel role of fatty acids in inhibiting the proliferation of cancer cells.
Revised: 14/4/2023	
Published: 19/4/2023	
KEYWORDS	
Saturated fatty acid	
Unsaturated fatty acid	
Anti-cancer drug	
Cancer treatment	
Cancer	

NGUỒN GỐC, PHÂN LOẠI VÀ ỨNG DỤNG AXIT BÉO TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ TỪ CÁC NGHIÊN CỨU TIỀN LÂM SÀNG: TỔNG QUAN

Trần Thị Lệ Quyen^{1*}, Trần Thị Thành Trâm¹, Hồ Thị Nguyên Sa¹, Nguyễn Ngọc Hiếu²

¹Trường Đại học Kỹ thuật Y – Dược Đà Nẵng, ²Trường Đại học Duy Tân

THÔNG TIN BÀI BÁO	TÓM TẮT
Ngày nhận bài: 21/01/2023	Ung thư là một nhóm các bệnh liên quan đến sự tăng sinh tế bào một cách mất kiểm soát và là nguyên nhân gây tử vong đứng thứ hai trên thế giới. Đối mặt với gánh nặng ung thư toàn cầu, việc tìm ra các phương pháp điều trị luôn thách thức các nhà nghiên cứu từ trước đến nay. Axit béo được biết đến như một chất có hoạt tính chống ung thư, có khả năng ức chế sự tăng trưởng cũng như quá trình xâm lấn và di căn của các khối u. Nhìn chung, axit béo không bão hòa mang lại nhiều lợi ích và giá trị dinh dưỡng cho bệnh nhân ung thư nói riêng và con người nói chung. Tuy nhiên, nhiều bằng chứng thực nghiệm ngày càng cho thấy vai trò có lợi về mặt dinh dưỡng của axit béo bão hòa đối với sức khỏe con người. Trong tổng quan này, chúng tôi cung cấp các kiến thức liên quan về nguồn gốc, phân loại axit béo dựa trên các cơ sở khác nhau. Các tác giả đã đưa ra những kết quả chứng minh tiềm năng của axit béo bão hòa và không bão hòa trong việc ngăn chặn sự phát triển của tế bào ung thư, cung cấp một góc nhìn mới về giá trị của các axit béo bão hòa trong thực phẩm. Đồng thời, các tác giả cũng tổng hợp các kết quả nghiên cứu về những tác dụng đối lập của axit béo trong điều trị các loại tế bào ác tính khác nhau. Bài tổng quan này nhằm khẳng định vai trò mới của axit béo trong việc ngăn chặn sự phát triển của tế bào ung thư và nâng cao tầm quan trọng của axit béo trong chế độ dinh dưỡng của bệnh nhân.
Ngày hoàn thiện: 14/4/2023	
Ngày đăng: 19/4/2023	
TỪ KHÓA	
Axit béo bão hòa	
Axit béo không bão hòa	
Hoạt chất chống ung thư	
Điều trị ung thư	
Ung thư	

DOI: <https://doi.org/10.34238/tnu-jst.7239>

* Corresponding author. Email: ngochieu0707@gmail.com

1. Đặt vấn đề

Ung thư là kết quả của sự tăng sinh mất kiểm soát của bất kỳ một loại tế bào nào trong cơ thể, nói một cách khác, các tế bào ung thư không còn khả năng phản ứng với các tín hiệu kiểm soát sự tăng trưởng, phát triển của tế bào [1]-[3]. Sự tăng trưởng liên tục này dẫn đến việc số lượng tế bào ung thư không ngừng tăng lên, hệ quả là khối u (tumor) được hình thành, loại khối u có khả năng xâm chiếm xung quanh mô bình thường và lan rộng khắp cơ thể thông qua các hệ thống tuần hoàn hoặc bạch huyết (di căn) [4], [5]. Quá trình này nếu không được ngăn chặn kịp thời sẽ thay đổi đáng kể trong hành vi và đáp ứng của chúng đối với các liệu pháp điều trị [6].

Theo số liệu thống kê của Globocan (2020) do Cơ quan Nghiên cứu Ung thư Quốc tế sản xuất (International Agency for Research on Cancer), trong năm 2020 thế giới đã 19,3 triệu ca mắc ung thư mới [7]. Với 10 triệu ca tử vong được ghi nhận vào cùng năm, ung thư được xem là nguyên nhân gây tử vong thứ hai chỉ sau các bệnh liên quan đến tim mạch [8]. Đứng trước gánh nặng ung thư toàn cầu, việc nghiên cứu các liệu pháp nhằm ngăn chặn sự phát triển và di căn của khối u là vô cùng cần thiết. Gần đây, liệu pháp dinh dưỡng đã được chứng minh là cải thiện hiệu quả điều trị ung thư. Trong số các sản phẩm tự nhiên được quan tâm, axit béo được xem là một chất có hoạt tính chống ung thư tiềm năng. Cho đến nay đã có nhiều nghiên cứu chứng minh được hiệu quả của việc sử dụng axit béo trong quá trình điều trị ung thư [9], [10].

Việc bổ sung các chất dinh dưỡng có chức năng như axit béo trong chế độ ăn uống cung cấp một cách tiếp cận để kiểm soát sự phát triển ung thư và tăng cường hiệu quả cho các liệu pháp điều trị bệnh. Tuy nhiên, không phải axit béo nào cũng có lợi cho bệnh nhân ung thư. Tác dụng của axit béo phụ thuộc rất nhiều vào từng loại ung thư, liều lượng sử dụng, giai đoạn phát triển bệnh, đặc điểm di truyền và quá trình trao đổi chất của loại ung thư đó [11], [12]. Vì thế, điều quan trọng là cần phải hiểu rõ tác dụng của từng axit béo đối với từng loại ung thư khác nhau, từ đó đưa ra được phương pháp thích hợp cho việc bổ sung axit béo trong chế độ ăn uống cũng như sử dụng axit béo như một chất có hoạt tính chống ung thư trong liệu pháp điều trị.

Mục đích của tổng quan này là tổng hợp những kiến thức liên quan đến hiệu quả của việc sử dụng axit béo trong điều trị ung thư từ các nghiên cứu tiền lâm sàng. Trên cơ sở đó, chúng tôi cũng thảo luận về những ứng dụng đã được công bố của axit béo trong điều trị ung thư hiện nay. Cuối cùng, chúng tôi đề cập những tác dụng đối lập của axit béo đối với các bệnh ung thư khác nhau, làm tiền đề cho các nghiên cứu tiếp theo nhằm đưa ra giải pháp để khắc phục những hạn chế của việc sử dụng axit béo như một hợp chất có hoạt tính chống ung thư trong hóa trị liệu.

2. Nguồn gốc và phân loại axit béo

Axit béo thực chất là các axit monocarboxylic có chuỗi hydrocarbon được tạo ra bởi sự phân cắt của chất béo và dầu có nguồn gốc tự nhiên như triacylglycerol hoặc phospholipid. Hầu như tất cả các loại thực phẩm đều chứa nhiều axit béo khác nhau, bao gồm axit béo có lợi và không có lợi cho sức khỏe. Tuy nhiên, hàm lượng các axit béo khác nhau thay đổi từ thực phẩm này sang thực phẩm khác, do đó có thể thay đổi lượng axit béo hấp thụ bằng cách thay đổi thực phẩm. Nguồn cung cấp axit béo có lợi rất đa dạng như thực vật bao gồm hạt (hạt điều, hạnh nhân, hạt quả hồ đào, lạc), bơ (bơ tươi, bơ lạc, bơ hạnh nhân, bơ dừa...), các loại quả hạch, các loại ngũ cốc (ngô, đậu nành và các sản phẩm từ đậu nành như sữa đậu nành, đậu phụ...), dầu thực vật (dầu hạt cải, dầu hạt lanh, dầu cá, dầu hướng dương, dầu mè...), các loại cá (cá trích, cá hồi, cá thu, cá mòi, cá ngừ...) và dầu cá [13]. Ngoài ra, chất béo còn được tìm thấy trong thịt và da các loài động vật, các sản phẩm sữa (sữa nguyên kem, bơ, phô mai, kem, kem tươi, kem chua), mỡ lợn, bơ tinh, dầu thực vật (dầu dừa, dầu cọ, bơ) [13]. Các nguồn cung cấp axit béo này thuộc nhóm chất béo bão hòa và chất béo chuyển hóa có hại cho sức khỏe.

Một axit béo thường bao gồm một chuỗi thẳng có số nguyên tử carbon chẵn, với các nguyên tử hydro dọc theo chiều dài chuỗi và ở một đầu của chuỗi và ở đầu kia của nhóm carboxyl (-COOH). Chính nhóm carboxyl đó làm cho nó trở thành một axit (axit carboxylic). Số lượng

nguyên tử carbon, số liên kết đôi, hoặc sự sắp xếp các liên kết trong cấu trúc phân tử là những cơ sở để phân loại axit béo.

Sự phân loại axit béo phổ biến nhất hiện nay dựa trên độ dài chuỗi carbon của axit béo cấu thành chúng. Theo cách phân loại này, axit béo được chia thành 4 loại chính: axit béo chuỗi ngắn (short-chain fatty acids _ SCFA) là axit béo có đuôi béo từ 5 nguyên tử carbon trở xuống, axit béo chuỗi trung bình (medium-chain fatty acids _ MCFA) chứa 6–12 nguyên tử carbon, axit béo chuỗi dài (long-chain fatty acids _ LCFA) chứa 14–20 nguyên tử carbon và các axit béo có từ 22 nguyên tử carbon trở lên được gọi là axit béo chuỗi rất dài (very long-chain fatty acids _ VLFA), đây là thành phần rất phổ biến của lipid não [14]. Bên cạnh đó, dựa vào mức độ bão hòa/không bão hòa của axit béo trong chuỗi carbon, chúng có thể được chia thành hai loại: các axit béo bão hòa, nếu không có liên kết đôi trong mạch carbon và các axit béo không bão hòa, nếu có một hoặc nhiều liên kết đôi trong mạch carbon [13]. Đồng thời, số lượng của các liên kết đôi/ba trong phân tử cũng là một cơ sở phân loại axit béo lại thành ba nhóm lớn: axit béo bão hòa (saturated fatty acids _ SFAs), nếu không có liên kết đôi; axit béo không bão hòa đơn (monounsaturated fatty acids _ MUFAs), nếu chỉ có một liên kết đôi; axit béo không bão hòa đa (polyunsaturated fatty acids _ PUFAs), nếu có từ hai liên kết đôi trở lên [13]. Ngoài ra, axit béo có thể được phân loại thành nhóm thiết yếu và không thiết yếu dựa trên khả năng hoặc không tổng hợp chúng từ các tiền chất nội sinh của động vật và sự thiếu hụt có thể được khắc phục bằng cách bổ sung chế độ ăn uống [15]. Hệ thống phân loại axit béo rất đa dạng, tùy vào mục đích và đối tượng nghiên cứu, chúng ta xếp các axit béo thành những nhóm khác nhau để có cái nhìn tổng quan, từ đó tìm và chọn lọc các axit béo lại hiệu quả trong điều trị ung thư nói riêng và có lợi cho sức khỏe nói chung.

3. Axit béo và khả năng chống ung thư

Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra tầm quan trọng và vai trò của các axit béo trong quá trình tiến triển của các tế bào ung thư [16]. Các axit béo có thể tác động đến sự phát triển ung thư thông qua nhiều cơ chế khác nhau [17]. Vì vậy, cần phải hiểu rõ chức năng của từng loại axit béo trong quá trình này. Mặc dù các axit béo không bão hòa đa đã được công nhận là một thành phần chống ung thư quan trọng và được tìm thấy trong rất nhiều thực phẩm, ngày nay các kết quả nghiên cứu ở mức độ tiền lâm sàng cũng đã chứng minh tiềm năng của axit béo không bão hòa cũng như axit béo bão hòa trong điều trị ung thư.

3.1. Axit béo không bão hòa đa (polyunsaturated fatty acids _ PUFAs)

PUFAs là những axit béo có nhiều hơn một liên kết đôi trong cấu trúc phân tử - một trong những cơ sở để phân loại chúng. Phổ biến nhất là axit béo omega được phân loại theo vị trí của liên kết đôi đầu tiên trong cấu trúc. Hai nhóm hợp axit béo chính thuộc phân nhóm này là họ omega-3 và omega-6. Liên kết đôi đầu tiên trong họ omega-3 xuất hiện ở carbon thứ ba từ đầu methyl của chuỗi (do đó có tên là omega-3), và liên kết đôi đầu tiên của họ omega-6 xuất hiện ở carbon thứ sáu từ đầu methyl của chuỗi. Axit béo omega-3 và omega-6 được biết đến là những axit béo thiết yếu vì cơ thể không có khả năng tự tổng hợp. Do đó, chúng chỉ được hấp thu qua các loại thực phẩm như các loại dầu thực vật, thịt và cá. Các axit béo omega-3 và omega-6 ảnh hưởng đến cấu trúc và tính lưu động của màng tế bào nhờ vào sự kết hợp với các phospholipid của màng [18]. Chúng cũng có thể được khử bão hòa và kéo dài thành các axit béo cùng dãy nhưng không thể chuyển hóa lẫn nhau [19].

Axit alpha-linolenic (ALA, 18: 3, n-3), axit eicosapentaenoic (EPA, 20: 5, n-3) và axit docosahexaenoic (DHA, 22: 6, n-3) là những axit béo nổi bật của họ omega-3. ALA được tìm thấy chủ yếu ở lá xanh, dầu thực vật, hạt (hạt lanh, cải dầu, tía tô) và các loại quả hạch; trong khi đó EPA và DHA được tìm thấy chủ yếu trong các loại dầu cá. Khả năng ức chế các tế bào ung thư của họ axit omega-3 đã được chứng minh qua nhiều công bố khoa học. ALA có khả năng làm giảm sự phát triển của các bệnh ung thư khác nhau bao gồm cả ung thư tuyến tiền liệt, ung thư bàng quang và ung thư vú [20], [21]. Ngoài ra, ALA trực tiếp kiểm soát khả năng ác tính (tăng

sinh, bám dính, xâm lấn và hình thành khuẩn lạc) của các dòng tế bào ung thư ruột kết ở người và chuột [22]. Hoạt tính chống ung thư của DHA và EPA được biết đến nhiều hơn so với ALA. Năm 2009, LA Sauer và cộng sự đã công bố kết quả nghiên cứu chứng minh rằng EPA có hoạt tính chống ung thư của DHA và EPA được biết đến nhiều hơn so với ALA. Năm 2009, LA Sauer và cộng sự đã công bố kết quả nghiên cứu chứng minh rằng, EPA ngăn chặn sự tăng sinh tế bào ung thư vú ở người thông qua con đường dẫn truyền tín hiệu nhạy cảm với độc tố ho gà [23]. Một nghiên cứu khác đã chỉ ra rằng, cả DHA và EPA có khả năng ức chế sự tăng sinh của tế bào A549 - dòng tế bào ung thư phổi thông qua kích hoạt quá trình tự chết của tế bào (apoptosis và autophagy) [24]. Mặt khác, DHA và EPA có khả năng ức chế tăng trưởng đối với khối u nguyên bào thần kinh ở người (LA-N-1) bằng cách kích hoạt quá trình bắt giữ chu kỳ tế bào ở pha G0/G1 và kích hoạt quá trình tự chết của tế bào (apoptosis) [25]. Bên cạnh tác dụng trên các khối u nguyên bào thần kinh, hai axit béo này còn có tác dụng gây độc tế bào đối với bệnh ung thư đại trực tràng (bao gồm các dòng tế bào ung thư: Caco-2, HT-29, HCT116, LoVo, SW480 và SW620) [26] và tế bào ung thư biểu mô tế bào gan (MHCC97L) di căn [27].

Bên cạnh các axit béo họ omega-3, omega-6 thuộc nhóm PUFAs cũng được chứng minh có tiềm năng trong điều trị ung thư cho đến nay. Hiệu quả ức chế ung thư của các axit béo omega-6 được phát hiện từ rất sớm. Năm 1988, Michel E Begin và cộng sự đã công bố nghiên cứu chứng minh vai trò của axit béo gamma-linolenate (GLA) trong việc ức chế sự tăng trưởng của các tế bào ung thư vú người (ZR-75-1) thông qua quá trình peroxyl hóa lipid [28]. Ngoài ra, GLA còn có gây độc cho các tế bào ung thư tuyến tiền liệt (PC-3) [29] và dòng tế bào u hình sao (36B10) mà không ảnh hưởng đến các tế bào bình thường [30]. Một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng việc hấp thu các axit béo không bão hòa đa dạng omega-3 trong chế độ ăn uống có thể giúp ngăn ngừa các loại ung thư khác nhau. Điều này đã được chứng minh trên khối u gan 7288CTC, các omega-3 đã ức chế sự vận chuyển axit không bão hòa đa, không bão hòa đơn thông qua con đường dẫn truyền tín hiệu kết hợp với protein Gi làm giảm AMP vòng nội bào [31]. Ngoài ra, một loạt các cơ chế liên quan đến sự trao đổi chất hoặc hóa trị liệu của tế bào đã được đề xuất và nghiên cứu gần đây, bao gồm sự thay đổi trong quy định gen hoặc tín hiệu tế bào [32], điều hòa sự tăng sinh tế bào [33] và biệt hóa [34] hoặc cảm ứng quá trình tự chết của tế bào (apoptosis) [35]. Các axit béo không bão hòa đa nói chung cũng có thể làm tăng vận chuyển thuốc qua màng tế bào, thay đổi tính lưu động bằng cách kết hợp phospholipid vào màng tế bào [18]. Chúng cũng tham gia vào quá trình tạo ra các loại oxy phản ứng (reactive oxygen species _ ROS) [36]. Các công trình nghiên cứu kể trên đã góp phần xác nhận tiềm năng to lớn của các axit béo không bão hòa đa trong việc ức chế sự tăng trưởng và phát triển của nhiều loại ung thư khác nhau.

3.2. Axit béo không bão hòa đơn (monounsaturated fatty acids _ MUFAs)

Axit béo không bão hòa đơn (MUFAs) là axit có một liên kết đôi do bị thiếu hụt hai nguyên tử hydro trong cấu trúc. MUFAs được tìm thấy nhiều trong quả hạnh nhân, quả hạch, quả óc chó, quả bơ và đặc biệt là dầu ô liu. Hiện nay đã có hơn 100 MUFAs được tìm thấy và MUFAs phổ biến nhất bao gồm axit oleic, axit palmitoleic và axit vaccenic, trong đó, axit oleic chiếm khoảng 90% tổng MUFAs từ nguồn thực phẩm [37].

Axit oleic là thành phần chính của dầu ô liu (70-80%). Các tác dụng có lợi cho sức khỏe của dầu ô liu đã được biết đến nhiều, chẳng hạn như bảo vệ chống lại gan nhiễm mỡ và các bệnh tim mạch. Tuy nhiên, hoạt tính chống ung thư của axit oleic vẫn còn gây tranh cãi khi nó thể hiện các tác dụng khác nhau bao gồm cả việc ức chế, không thúc đẩy, thúc đẩy yếu và thậm chí là thúc đẩy mạnh lên sự phát triển của từng loại ung thư khác nhau [38], [39]. Năm 2001, Hughes-Fulford và cộng sự đã chứng minh hiệu quả ức chế tăng sinh của axit oleic trên các tế bào ung thư tuyến tiền liệt [40]. Bên cạnh đó, khả năng chống thư này còn được chứng minh ở các tế bào ung thư vú biểu hiện quá mức HER2 thông qua sự kích hoạt con đường tự chết của tế bào (apoptosis) [41] hoặc gây ra căng thẳng tế bào cảm ứng GADD45, bắt giữ G2/M và sự tăng nồng độ Histone H3 [42]. Ở các tế bào ung thư gan, axit oleic kích thích tế bào HCC chết thông qua quá

trình giảm autophagy trong khi nó không làm giảm mức độ autophagy ở các tế bào khỏe mạnh, từ đó ức chế sự tăng sinh cũng như khả năng di cư/xâm lấn của các tế bào ung thư này [43].

Axit vaccenic là một loại chất béo chuyển hóa tự nhiên có nguồn gốc từ sữa, sữa chua, phô mát, bơ và từ thịt của động vật nhai lại [44]. Hoạt tính chống ung thư của axit vaccenic được Jian Song và cộng sự chứng minh trên các dòng tế bào ung thư vòm họng 5-8F và CNE-2. Axit vaccenic đã ức chế sự tăng sinh và cảm ứng quá trình tự chết (apoptosis) trong các tế bào này thông qua việc ức chế sự phosphoryl hóa Bad/Akt [45]. Ngoài ra, kết quả này còn được quan sát ở các tế bào ung thư vú khi axit vaccenic ngăn chặn đáng kể sự tăng sinh của tế bào MCF-7 bằng cách điều chỉnh giảm sự biểu hiện protein của Bcl-2 và procaspase-9 [46]. Các nghiên cứu trên một lần nữa đã khẳng định tiềm năng của MUFAs trong việc điều trị ung thư cũng như cải thiện sức khỏe bệnh nhân qua việc lựa chọn các thực phẩm phù hợp trong quá trình điều trị.

3.3. Axit béo bão hòa (saturated fatty acids – SFAs)

Axit béo bão hòa được tạo thành từ một chuỗi carbon không có liên kết đôi. Đóng vai trò là một đơn vị cấu trúc của màng tế bào, cấu hình bão hòa của chúng góp phần làm giảm tính lưu động của màng. Khác với PUFAs, SFAs không phải là chất dinh dưỡng thiết yếu vì cơ thể có khả năng tổng hợp SFAs từ carbohydrate thông qua quá trình tạo mỡ *de novo* [47]. SFAs chủ yếu được hấp thu thông qua chế độ ăn uống nhiều chất béo động vật chẳng hạn như các sản phẩm sữa đầy đủ chất béo, các loại thịt đỏ và gia cầm. Mối tương quan chặt chẽ giữa SFAs và mức cholesterol toàn phần và cholesterol lipoprotein tỉ trọng thấp (low-density lipoprotein – LDL) đã được công bố trong nhiều nghiên cứu khoa học trước đây [48], [49]. Giảm lượng SFA hấp thụ có liên quan đến việc giảm đáng kể nguy cơ mắc bệnh tim mạch, đặc biệt là khi được thay thế bằng các axit béo không bão hòa đa (PUFAs). Điều này đồng nghĩa với việc lượng TFA hấp thụ cao có liên quan chặt chẽ đến việc tăng khả năng mắc bệnh tim mạch vành và tỉ lệ tử vong cao [50], [51]. Như vậy, SFAs được biết đến là có ảnh hưởng xấu đến sức khỏe con người. Tuy nhiên, theo các nghiên cứu gần đây, không phải SFA nào cũng ảnh hưởng xấu, tùy thuộc vào các axit béo bão hòa được tìm thấy trong chất béo bão hòa của thực phẩm, nó có thể nói chung là vô hại, hoặc thậm chí có lợi. Đặc biệt, hiệu quả chống ung thư của SFAs ngày càng được quan tâm trước gánh nặng ung thư toàn cầu hiện nay.

Các SFA chứa 4-12 nguyên tử carbon trong phân tử đều thể hiện hoạt tính chống ung thư khác nhau trong từng loại ung thư khác nhau. Axit butyric, một axit béo bão hòa chuỗi ngắn có khả năng ức chế sinh trưởng có liên quan đến sự thay đổi trong chu kỳ tế bào và làm trung gian cho con đường apoptotic phụ thuộc caspase-3 trong tế bào ung thư ruột kết HCT116 [52]. Một axit béo khác thuộc phân nhóm SFA, axit valeric, gần đây cũng cho thấy có thể cải thiện khả năng miễn dịch chống lại bệnh ung thư [53]. Tiếp nối kết quả đó, một nghiên cứu khác cũng chứng minh hiệu quả của axit valeric trên các dòng tế bào ung thư biểu mô gan khi nó ức chế khả năng tăng sinh, di cư/xâm lấn và khả năng hình thành khuẩn lạc. Mô hình động vật còn được sử dụng để chứng minh vai trò như một chất ức chế HDAC của axit valeric và tác động lên các con đường liên quan đến ung thư [54]. Một số axit béo bão hòa chuỗi trung bình như axit capric, caprylic và caproic có tiềm năng chống lại các tế bào ung thư vú, da và ung thư đại trực tràng ở người thông qua kích hoạt quá trình tự chết (apoptosis) bằng việc điều hòa giảm hoặc tăng biểu hiện các gen liên quan đến chu kỳ tế bào [55]. Axit lauric có khả năng tác động lên các tế bào ung thư vú và ung thư nội mạc tử cung bằng cách làm tăng mức độ oxy phản ứng, kích thích sự phosphoryl hóa EGFR, ERK và c-Jun và gây ra sự biểu hiện của c-fos, đồng thời, chúng còn thông qua con đường trung gian kinase liên kết với Rho thúc đẩy sự hình thành sự căng thẳng, đóng vai trò chính trong những thay đổi hình thái liên quan đến sự chết của tế bào [56]. Một đại diện khác của phân nhóm SFAs là axit palmitic. Với hiệu quả trong việc gây ra sự bắt giữ tại pha G1 của chu kỳ tế bào, có liên quan đến điều hòa giảm của cyclin D1 và p-Rb và điều hòa p27, ức chế con đường PI3-K/Akt, axit palmitic đã thành công trong việc ngăn chặn sự tăng sinh và di căn của các tế bào ung thư tuyến tiền liệt [57]. Axit pentadecanoic đã được chứng minh đóng vai trò như một chất

ức chế tín hiệu JAK2/STAT3 mới, đồng thời ức chế các đặc tính gốc của các tế bào ung thư vú MCF-7/SC. Qua đó cho thấy bên cạnh những tác dụng không tốt cho sức khỏe như đã đề cập, SFAs còn đóng vai trò như một chất chống ung thư, vì vậy việc lựa chọn các thực phẩm phù hợp trong quá trình điều trị nói riêng và trong cuộc sống hàng ngày nói chung ảnh hưởng trực tiếp đến sức khỏe và khả năng đáp ứng điều trị của bệnh nhân.

4. Những tác dụng đối lập của axit béo trong điều trị ung thư

Tiềm năng của axit béo trong điều trị ung thư đã được quan tâm và nghiên cứu trong nhiều năm qua. Tuy nhiên, không phải tất cả các axit béo đều có khả năng chống ung thư. Hơn nữa, một loại axit béo có thể có khả năng ức chế loại ung thư này nhưng lại thúc đẩy sự tăng sinh ở tế bào ung thư khác. PUSFs được biết đến như những chất chống ung thư tiềm năng, đặc biệt là họ omega-3 và omega-6. Hiệu quả chống ung thư đã được xác nhận bằng các thí nghiệm ở mức độ in-vitro cũng như mô hình động vật. Tuy nhiên, một nghiên cứu khoa học được công bố vào năm 2022 đã chỉ ra rằng, sự tăng cường hấp thụ các axit béo họ omega-6 dẫn đến sự gia tăng rõ rệt về khả năng tăng sinh, hình thành mạch, xuất hiện các dấu hiệu tiền viêm và giảm sự biểu hiện của các protein pro-apoptotic trong các khối u của mô hình chuột ung thư phổi [58]. Axit oleic, một đại diện cho phân nhóm MUFAs, cũng thể hiện các chức năng khác nhau trong từng loại ung thư. Mặc dù axit oleic thể hiện sự ức chế mạnh mẽ các tế bào ung thư vú và ung thư gan, nó lại có tác dụng đối lập khi điều trị các tế bào ung thư đại trực tràng. Nghiên cứu gần đây đã chỉ ra rằng axit oleic đã ức chế đáng kể sự vận chuyển qua trung gian c-Jun của biểu hiện NOX4, cùng với việc giảm mức ROS, MMP-1 và MMP-9, dẫn đến sự gián đoạn của quá trình di căn tế bào ung thư [59]. Ngoài ra, axit palmitic thuộc phân nhóm SFAs cũng có tác dụng đối lập ở các loại ung thư khác nhau. Axit palmitic đã được chứng minh là có hiệu quả trong việc tăng cường khả năng di căn của các tế bào ung thư tuyến tiền liệt [60] và ung thư vú [61]. Hơn nữa, axit palmitic đã được báo cáo là thúc đẩy sự hình thành khối u đại trực tràng ở các mô hình động vật. Những kết quả này một lần nữa chứng minh được các tác dụng khác nhau của cùng một loại axit béo ở các dòng tế bào ung thư khác nhau. Qua đó cho thấy tầm quan trọng của việc hiểu rõ từng loại axit béo và chọn đúng thực phẩm trong quá trình điều trị, góp phần vào việc tăng cường hiệu quả điều trị ung thư và cải thiện sức khỏe.

Như các kết quả nghiên cứu tiền lâm sàng đã công bố từ trước đến nay, tác dụng của axit béo đối với từng loại ung thư là khác nhau, thậm chí là trái ngược nhau. Một axit béo có thể đóng vai trò là một chất chống ung thư đối với tế bào này nhưng lại là nhân tố góp phần cho sự tăng sinh không kiểm soát đối với tế bào ung thư khác. Tác dụng của axit béo phụ thuộc nhiều vào các yếu tố như loại ung thư, giai đoạn phát triển ung thư và tình trạng sức khỏe của bệnh nhân đang tiếp nhận điều trị [11], [12]. Việc bổ sung hoặc thay đổi chế độ ăn uống như một việc can thiệp trong quá trình điều trị, vì thế điều quan trọng là phải thừa nhận sự phức tạp liên quan đến sự tương tác giữa các axit béo và tế bào ung thư và tác hại tiềm tàng có thể phát sinh từ việc sử dụng axit béo, đồng thời cần phải tham khảo ý kiến của các chuyên gia, y bác sĩ có chuyên môn cao để đạt được kết quả tối ưu.

5. Kết luận

Tóm lại, tiềm năng của axit béo trong điều trị ung thư ngày càng được khẳng định bằng những nghiên cứu khoa học. Tuy nhiên, sự đa dạng của các axit béo cùng với sự tác động phức tạp của chúng ở từng loại ung thư, cần những nghiên cứu sâu hơn để hiểu rõ cơ chế giết chết tế bào cũng như cơ chế tăng sinh ung thư, từ đó đưa ra góc nhìn đúng đắn hơn trong việc lựa chọn bổ sung từng loại axit béo đối từng bệnh nhân ung thư khác nhau ở từng giai đoạn bệnh khác nhau. Đồng thời, đối với bệnh nhân đang trong quá trình chống lại ung thư, cần loại bỏ những axit béo có khả năng thúc đẩy sự phát triển của khối u trong chế độ dinh dưỡng, góp phần nâng cao hiệu quả của thuốc cũng như các phương pháp điều trị.

Bài tổng quan này được tổng hợp dựa trên các kết quả nghiên cứu tiền lâm sàng. Do đó, vẫn còn nhiều hạn chế trong việc đưa ra kết luận hiệu quả chính xác của việc sử dụng axit béo trong điều trị các bệnh ung thư. Đặc biệt các nghiên cứu ở mức độ lâm sàng là vô cùng cần thiết để chứng minh vai trò chống ung thư của axit béo, góp phần phát triển liệu pháp điều trị ung thư cũng như đưa ra các chế độ dinh dưỡng phù hợp đối với bệnh nhân ung thư.

TÀI LIỆU THAM KHẢO/ REFERENCES

- [1] S. Sarkar *et al.*, "Cancer development, progression, and therapy: an epigenetic overview," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 14, no. 10, pp. 21087-21113, 2013.
- [2] A. R. Yadav and S. K. Mohite, "Cancer-A silent killer: An overview," *Asian Journal of Pharmaceutical Research*, vol. 10, no. 3, pp. 213-216, 2020.
- [3] G. I. Evan and K. H. Vousden, "Proliferation, cell cycle and apoptosis in cancer," *Nature*, vol. 411, no. 6835, pp. 342-348, 2001.
- [4] A. Deshpande, P. Sicinski, and P. W. Hinds, "Cyclins and cdks in development and cancer: a perspective," *Oncogene*, vol. 24, no. 17, pp. 2909-2915, 2005.
- [5] F. Wolf *et al.*, "Magnesium and neoplasia: from carcinogenesis to tumor growth and progression or treatment," *Archives of biochemistry and biophysics*, vol. 458, no. 1, pp. 24-32, 2007.
- [6] R. I. Teleanu, C. Chircov, A. M. Grumezescu, and D. M. Teleanu, "Tumor angiogenesis and anti-angiogenic strategies for cancer treatment," *Journal of Clinical medicine*, vol. 9, no. 1, p. 84, 2019.
- [7] H. Sung *et al.*, "Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries," *CA: A cancer Journal for Clinicians*, vol. 71, no. 3, pp. 209-249, 2021.
- [8] A. M. Afifi, A. M. Saad, M. J. Al-Husseini, A. O. Elmeharth, D. W. Northfelt, and M. B. Sonbol, "Causes of death after breast cancer diagnosis: A US population-based analysis," *Cancer*, vol. 126, no. 7, pp. 1559-1567, 2020.
- [9] A. Dewey, C. Baughan, T. P. Dean, B. Higgins, and I. Johnson, "Eicosapentaenoic acid (EPA, an omega-3 fatty acid from fish oils) for the treatment of cancer cachexia," *Cochrane database of systematic reviews*, no. 1, pp. CD004597, 2007.
- [10] N. Merendino, L. Costantini, L. Manzi, R. Molinari, D. D'Eliseo, and F. Velotti, "Dietary ω -3 polyunsaturated fatty acid DHA: a potential adjuvant in the treatment of cancer," *BioMed research international*, vol. 2013, pp. 310186, 2013.
- [11] L.-S. Kremmyda, E. Tvrzicka, B. Stankova, and A. Zak, "Fatty Acids as Biocompounds: Their Role in Human Metabolism, Health and Disease-A Review. Part 2: Fatty Acid Physiological Roles and Applications in Human Health and Disease," *Biomedical Papers of the Medical Faculty of Palacky University in Olomouc*, vol. 155, no. 3, pp. 195-218, 2011.
- [12] D. P. Rose, "Effects of dietary fatty acids on breast and prostate cancers: evidence from in vitro experiments and animal studies," *The American Journal of Clinical nutrition*, vol. 66, no. 6, pp. 1513S-1522S, 1997.
- [13] C. K. Chow, *Fatty acids in foods and their health implications*. CRC press, 2007.
- [14] C. Beermann, J. Jelinek, T. Reinecker, A. Hauenschild, G. Boehm, and H. Klör, "Short term effects of dietary medium-chain fatty acids and n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids on the fat metabolism of healthy volunteers," *Lipids in Health and Disease*, vol. 2, no. 1, pp. 1-10, 2003.
- [15] C. C. Akoh, *Food lipids: chemistry, nutrition, and biotechnology*. CRC press, 2017.
- [16] N. Koundouros and G. Poulogiannis, "Reprogramming of fatty acid metabolism in cancer," *British Journal of Cancer*, vol. 122, no. 1, pp. 4-22, 2020.
- [17] M. Józwiak, A. Filipowska, F. Fiorino, and M. Struga, "Anticancer activities of fatty acids and their heterocyclic derivatives," *European Journal of Pharmacology*, vol. 871, p. 172937, 2020.
- [18] M. Takahashi, M. Przetakiewicz, A. Ong, C. Borek, and J. M. Lowenstein, "Effect of ω 3 and ω 6 fatty acids on transformation of cultured cells by irradiation and transfection," *Cancer research*, vol. 52, no. 1, pp. 154-162, 1992.
- [19] V. Ruiz-Gutiérrez and F. J. Muriana, "Effect of ingestion of thermally oxidized frying oil on desaturase activities and fluidity in rat-liver microsomes," *The Journal of Nutritional Biochemistry*, vol. 3, no. 2, pp. 75-79, 1992.

- [20] M. T. Brinkman, M. R. Karagas, M. S. Zens, A. R. Schned, R. C. Reulen, and M. P. Zeegers, "Intake of α -linolenic acid and other fatty acids in relation to the risk of bladder cancer: results from the New Hampshire case-control study," *British Journal of Nutrition*, vol. 106, no. 7, pp. 1070-1077, 2011.
- [21] V. Chajès, W. Sattler, A. Stranzl, and G. M. Kostner, "Influence of n-3 fatty acids on the growth of human breast cancer cells in vitro: Relationship to peroxides and Vitamin-E," *Breast cancer research and treatment*, vol. 34, no. 3, pp. 199-212, 1995.
- [22] J. P. Chamberland and H.-S. Moon, "Down-regulation of malignant potential by alpha linolenic acid in human and mouse colon cancer cells," *Familial Cancer*, vol. 14, no. 1, pp. 25-30, 2015.
- [23] L. A. Sauer, R. T. Dauchy, D. E. Blask, J. A. Krause, L. K. Davidson, and E. M. Dauchy, "Eicosapentaenoic acid suppresses cell proliferation in MCF-7 human breast cancer xenografts in nude rats via a pertussis toxin-sensitive signal transduction pathway," *The Journal of Nutrition*, vol. 135, no. 9, pp. 2124-2129, 2005.
- [24] Q.-H. Yao *et al.*, " ω -3 polyunsaturated fatty acids inhibit the proliferation of the lung adenocarcinoma cell line A549 in vitro," *Molecular medicine reports*, vol. 9, no. 2, pp. 401-406, 2014.
- [25] W. W. So, W. N. Liu, and K. N. Leung, "Omega-3 polyunsaturated fatty acids trigger cell cycle arrest and induce apoptosis in human neuroblastoma LA-N-1 cells," *Nutrients*, vol. 7, no. 8, pp. 6956-6973, 2015.
- [26] A. Giros *et al.*, "Regulation of Colorectal Cancer Cell Apoptosis by the n-3 Polyunsaturated Fatty Acids Docosahexaenoic and Eicosapentaenoic Colorectal Cancer Cell Apoptosis and DHA/EPA," *Cancer prevention research*, vol. 2, no. 8, pp. 732-742, 2009.
- [27] C. Y.-K. Lee *et al.*, "The cell cycle effects of docosahexaenoic acid on human metastatic hepatocellular carcinoma proliferation," *International Journal of Oncology*, vol. 36, no. 4, pp. 991-998, 2010.
- [28] M. E. Begin, G. Ells, and D. F. Horrobin, "Polyunsaturated fatty acid-induced cytotoxicity against tumor cells and its relationship to lipid peroxidation," *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, vol. 80, no. 3, pp. 188-194, 1988.
- [29] S. Vartak, R. McCaw, C. Davis, M. Robbins, and A. Spector, " γ -Linolenic acid (GLA) is cytotoxic to 36B10 malignant rat astrocytoma cells but not to normal rat astrocytes," *British Journal of Cancer*, vol. 77, no. 10, pp. 1612-1620, 1998.
- [30] U. N. Das, "Tumoricidal and anti-angiogenic actions of gamma-linolenic acid and its derivatives," *Current pharmaceutical biotechnology*, vol. 7, no. 6, pp. 457-466, 2006.
- [31] L. A. Sauer, R. T. Dauchy, and D. E. Blask, "Mechanism for the antitumor and anticachectic effects of n-3 fatty acids," *Cancer Research*, vol. 60, no. 18, pp. 5289-5295, 2000.
- [32] V. E. Baracos, V. C. Mazurak, and D. W. Ma, "n-3 Polyunsaturated fatty acids throughout the cancer trajectory: influence on disease incidence, progression, response to therapy and cancer-associated cachexia," *Nutrition research reviews*, vol. 17, no. 2, pp. 177-192, 2004.
- [33] Y. Guo, S.-L. Zhu, Y.-K. Wu, Z. He, and Y.-Q. Chen, "Omega-3 free fatty acids attenuate insulin-promoted breast cancer cell proliferation," *Nutrition Research*, vol. 42, pp. 43-50, 2017.
- [34] F. Bianchini, E. Giannoni, S. Serni, P. Chiarugi, and L. Calorini, "22: 6n-3 DHA inhibits differentiation of prostate fibroblasts into myofibroblasts and tumorigenesis," *British Journal of Nutrition*, vol. 108, no. 12, pp. 2129-2137, 2012.
- [35] Y. Sun, X. Jia, L. Hou, X. Liu, and Q. Gao, "Involvement of apoptotic pathways in docosahexaenoic acid-induced benefit in prostate cancer: Pathway-focused gene expression analysis using RT2 Profile PCR Array System," *Lipids in health and disease*, vol. 16, no. 1, pp. 1-8, 2017.
- [36] S. Zhu *et al.*, "Metabolic shift induced by ω -3 PUFAs and rapamycin lead to cancer cell death," *Cellular Physiology and Biochemistry*, vol. 48, no. 6, pp. 2318-2336, 2018.
- [37] A. Alonso, V. Ruiz-Gutierrez, and M. A. Martínez-González, "Monounsaturated fatty acids, olive oil and blood pressure: epidemiological, clinical and experimental evidence," *Public health nutrition*, vol. 9, no. 2, pp. 251-257, 2006.
- [38] H. Sales-Campos, P. Reis de Souza, B. C. Peghini, J. Santana da Silva, and C. R. Cardoso, "An overview of the modulatory effects of oleic acid in health and disease," *Mini reviews in medicinal chemistry*, vol. 13, no. 2, pp. 201-210, 2013.
- [39] L. Girao, A. Ruck, R. Cantrill, and B. Davidson, "The effect of C18 fatty acids on cancer cells in culture," *Anticancer Research*, vol. 6, no. 2, pp. 241-244, 1986.
- [40] M. Hughes-Fulford, Y. Chen, and R. R. Tjandrawinata, "Fatty acid regulates gene expression and growth of human prostate cancer PC-3 cells," *Carcinogenesis*, vol. 22, no. 5, pp. 701-707, 2001.

- [41] J. A. Menendez *et al.*, "Extra-virgin olive oil polyphenols inhibit HER2 (erbB-2)-induced malignant transformation in human breast epithelial cells: relationship between the chemical structures of extra-virgin olive oil secoiridoids and lignans and their inhibitory activities on the tyrosine kinase activity of HER2," *International Journal of Oncology*, vol. 34, no. 1, pp. 43-51, 2009.
- [42] C. Oliveras-Ferraro *et al.*, "Crude phenolic extracts from extra virgin olive oil circumvent de novo breast cancer resistance to HER1/HER2-targeting drugs by inducing GADD45-sensed cellular stress, G2/M arrest and hyperacetylation of Histone H3," *International Journal of Oncology*, vol. 38, no. 6, pp. 1533-1547, 2011.
- [43] F. Giulitti *et al.*, "Anti-tumor effect of oleic acid in hepatocellular carcinoma cell lines via autophagy reduction," *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, vol. 9, p. 629182, 2021.
- [44] M. H. Raitt *et al.*, "Fish oil supplementation and risk of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in patients with implantable defibrillators: a randomized controlled trial," *Jama*, vol. 293, no. 23, pp. 2884-2891, 2005.
- [45] J. Song *et al.*, "Trans-vaccenic acid inhibits proliferation and induces apoptosis of human nasopharyngeal carcinoma cells via a mitochondrial-mediated apoptosis pathway," *Lipids in Health and Disease*, vol. 18, no. 1, pp. 1-9, 2019.
- [46] J.-N. Lim *et al.*, "Trans-11 18: 1 vaccenic acid (TVA) has a direct anti-carcinogenic effect on MCF-7 human mammary adenocarcinoma cells," *Nutrients*, vol. 6, no. 2, pp. 627-636, 2014.
- [47] K. Nagy and I.-D. Tiuca, "Importance of fatty acids in physiopathology of human body," in *Fatty acids*, IntechOpen, 2017.
- [48] R. P. Mensink, P. L. Zock, A. D. Kester, and M. B. Katan, "Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials," *The American Journal of Clinical nutrition*, vol. 77, no. 5, pp. 1146-1155, 2003.
- [49] R. P. Mensink and W. H. Organization, "Effects of saturated fatty acids on serum lipids and lipoproteins: a systematic review and regression analysis," *World Health Organization*. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/246104>, 2016.
- [50] M. S. Farvid *et al.*, "Dietary linoleic acid and risk of coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies," *Circulation*, vol. 130, no. 18, pp. 1568-1578, 2014.
- [51] N. Bendsen, R. Christensen, E. Bartels, and A. Astrup, "Consumption of industrial and ruminant trans fatty acids and risk of coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies," *European journal of clinical nutrition*, vol. 65, no. 7, pp. 773-783, 2011.
- [52] L. Pattayil and H.-T. Balakrishnan-Saraswathi, "In vitro evaluation of apoptotic induction of butyric acid derivatives in colorectal carcinoma cells," *Anticancer research*, vol. 39, no. 7, pp. 3795-3801, 2019.
- [53] A. M. Scott, J. D. Wolchok, and L. J. Old, "Antibody therapy of cancer," *Nature reviews cancer*, vol. 12, no. 4, pp. 278-287, 2012.
- [54] R. Han, O. Nusbaum, X. Chen, and Y. Zhu, "Valeric acid suppresses liver cancer development by acting as a novel HDAC inhibitor," *Molecular Therapy-Oncolytics*, vol. 19, pp. 8-18, 2020.
- [55] A. Narayanan, S. A. Baskaran, M. A. R. Amalaradjou, and K. Venkitanarayanan, "Anticarcinogenic properties of medium chain fatty acids on human colorectal, skin and breast cancer cells in vitro," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 16, no. 3, pp. 5014-5027, 2015.
- [56] R. Lappano *et al.*, "The lauric acid-activated signaling prompts apoptosis in cancer cells," *Cell death discovery*, vol. 3, no. 1, pp. 1-9, 2017.
- [57] S. Zhu *et al.*, "Palmitic acid inhibits prostate cancer cell proliferation and metastasis by suppressing the PI3K/Akt pathway," *Life Sciences*, vol. 286, p. 120046, 2021.
- [58] M. Montecillo-Aguado *et al.*, "Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids Enhance Tumor Aggressiveness in Experimental Lung Cancer Model: Important Role of Oxylipins," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 23, no. 11, p. 6179, 2022.
- [59] C.-J. Shen *et al.*, "Oleic acid-induced NOX4 is dependent on ANGPTL4 expression to promote human colorectal cancer metastasis," *Theranostics*, vol. 10, no. 16, p. 7083, 2020.
- [60] H. Y. Kwan *et al.*, "Signal transducer and activator of transcription-3 drives the high-fat diet-associated prostate cancer growth," *Cell death & disease*, vol. 10, no. 9, p. 637, 2019.
- [61] G. Pascual *et al.*, "Targeting metastasis-initiating cells through the fatty acid receptor CD36," *Nature*, vol. 541, no. 7635, pp. 41-45, 2017.