

THÔNG TIN VỀ LUẬN ÁN TIẾN SĨ

1. Họ và tên nghiên cứu sinh: Hà Thị Minh Tâm
2. Giới tính: Nữ
3. Ngày sinh: 10/08/1987
4. Nơi sinh: Phú Thọ
5. Quyết định công nhận nghiên cứu sinh: số 4438/ QĐ-ĐHKHTN ngày 26/11 /2015 của Hiệu trưởng Trường Đại học Khoa học Tự nhiên - ĐHQGHN.
6. Các thay đổi trong quá trình đào tạo:
 - Tạm ngừng học từ ngày 18/12/2017 - 18/12/2018 theo quyết định số 4273/QĐ- ĐHKHTN ngày 18/12/2017
 - Tiếp tục quay trở lại học từ ngày 1/1/2019 – 12/2020 theo quyết định số 127/QĐ – ĐHKHTN ngày 15/1/2019
 - Buộc thôi học và trả về cơ quan công tác theo quyết định số 2804/QĐ-ĐHKHTN ngày 20/10/2021
7. Tên đề tài luận án: Nghiên cứu mô hình bệnh loãng xương trên cá medaka chuyển gen và đánh giá tác dụng chống loãng xương của một số hoạt chất
8. Chuyên ngành: Sinh lí người và động vật
9. Mã số: 9420101.04
10. Cán bộ hướng dẫn khoa học: TS. Tô Thanh Thúy
11. Tóm tắt các kết quả mới của luận án:
 - Nghiên cứu cá chuyển gen *rankl*:HSE:CFP và chọn được dòng cá phù hợp (dòng c1c8), bổ sung một số chỉ số để hoàn thiện được qui trình sử dụng dòng cá này cho việc đánh giá tác dụng bảo vệ xương của các chất: chế độ sốc nhiệt với thời gian 90 phút ở nhiệt độ 39°C; nồng độ dung môi DMSO được dùng để hòa tan chất có thể xử lý trên cá là dưới 0,5%; nồng độ alendronate có thể được sử dụng làm đối chứng dương là 25µg/ml hay 50 µg/ml.
 - Khẳng định tác dụng ức chế hủy xương của hai thuốc chống loãng xương bisphosphonate thông dụng là alendronate và etidronate trên mô hình cá medaka *rankl*:HSE:CFP khi được phân tích bằng cách nhuộm xương cố định. Kết quả này góp phần xây dựng được phương pháp I_M xác định mức độ khoáng hóa và tổn thương xương của cá.
 - Lần đầu tiên xác định được dung môi DMSO có thể ảnh hưởng đến mức độ tổn thương xương gây ra bởi Rankl trên cá medaka và đưa ra khuyến cáo về việc sử dụng DMSO cho nghiên cứu trên cá này.
 - Khẳng định được resveratrol có tác dụng làm giảm tổn thương xương gây ra bởi Rankl trên cá *rankl*:HSE:CFP mô hình bệnh loãng xương.

- Lần đầu tiên cho thấy chất tổng hợp NecroX-5 có tác dụng bảo vệ xương trên cá medaka thể hiện qua tác dụng ức chế hủy xương và kích thích tạo xương. Điều này gợi ý tiềm năng nghiên cứu phát triển chất và các hợp chất NecroX thành thuốc chống loãng xương.

12. Khả năng ứng dụng thực tiễn:

- Cá medaka chuyển gen *rankl*:HSE:CFP và các qui trình xây dựng được trong luận án là công cụ quan trọng để dùng cho nghiên cứu về xương và sàng lọc hoạt chất phát triển thuốc chống loãng xương.

- Nghiên cứu góp phần phát triển cộng đồng nghiên cứu dùng cá làm động vật mô hình nghiên cứu bệnh người ở Việt Nam, tiệm cận với nghiên cứu trên thể giới

13. Các hướng nghiên cứu tiếp theo:

- Tiếp tục nghiên cứu đánh giá tác dụng bảo vệ xương của hai chất resveratrol và NecroX-5 ở mức độ phân tử, với việc khảo sát các nồng độ khác của chất và phân tích thêm các gen đặc hiệu khác cho tế bào hủy xương và tạo xương.

- Sử dụng cá medaka chuyển gen và qui trình xây dựng được để đánh giá, sàng lọc hoạt tính bảo vệ xương của các hoạt chất tiềm năng khác với mục tiêu phát triển thuốc.

14. Các công trình công bố liên quan đến luận án:

[1]. Trần Thị Thùy Trang, Phạm Văn Cường, Phạm Thị Thanh, **Hà Thị Minh Tâm**, Trần Đức Long, Tô Thanh Thúy* (2017). Thời gian sốc nhiệt và mức độ tổn thương xương của ấu trùng cá medaka chuyển gen *rankl*: HSE: CFP dòng c1c8 làm mô hình bệnh loãng xương. *Tạp chí Khoa học ĐHQGHN: Khoa học Tự nhiên và Công nghệ*, Tập 33, Số 2S (2017) 248-255

[2]. Cuong Van Pham, Thanh Thi Pham, Thuy Thi Lai, Dat Cong Trinh, Huong Vuong Minh Nguyen, **Tam Thi Minh Ha**, Thuong Thien Phuong, Long Duc Tran, Christoph Winkler, Thuy Thanh To* (2020). Icariin reduces bone loss in Rankl-induced transgenic medaka (*Oryzias latipes*) model for osteoporosis. *J Fish Biol*:1-10. doi: 10.1111/jfb.14241

[3]. **Ha Thi Minh Tam**, Pham Tuan Phong, Le Uyen Nhu and To Thanh Thuy (2020). Analysis of osteoporosis-like phenotype of the *Rankl*:HSE:CFP homozygous transgenic medaka fish line c1c6 model for osteoporosis. *Natural Sciences* 2020, Volume 65, Issue 10, pp. 164-172

[4]. To Thanh Thúy*, Nguyen Thi Thu Ha, Nguyen Tuong Anh, **Ha Thi Minh Tam**, Nguyen Huy Manh, Tran Thi Thuy Chinh, Tran Duc Long (2022). Stability of the transgene reporter for osteoblasts in the transgenic *coll10a1*:nlgfp medaka fish (*oryzias latipes*). *Viet Nam Journal of Physiology*. 26 (3):1-8.

Ngày tháng năm

Người hướng dẫn luận án

Nghiên cứu sinh

INFORMATION ON DOCTORAL THESIS

1. Full name: Ha Thi Minh Tam
2. Sex: Female
3. Date of birth: 10/08/1987
4. Place of birth: Phu Tho, Vietnam
5. Admission decision number: No. 4438/QD-ĐHKHTN dated on November 26, 2015 by Rector of VNU University of Science..
6. Changes in academic process:
 - Suspended: Decision No. 4273/QD- ĐHKHTN dated on 18/12/2017 by Rector of VNU University of Science
 - Return to school: Decision No. 127/QD- ĐHKHTN dated 15/1/2019 by Rector of VNU University of Science
 - Extension of training and thesis defense: Decision No. 569/QD- ĐHKHTN dated on 14/2/2020 by Rector of VNU University of Science
 - Return to work unit: Decision No. 2804/QD- ĐHKHTN dated 20/10/2021 by Rector of VNU University of Science
7. Official thesis title: **Study on transgenic medaka fish models for osteoporosis and evaluation of anti-osteoporotic effects of some bioactive agents.**
8. Major: Human and Animal Physiology
9. Code: 9420101.04
10. Supervisors: PhD. To Thanh Thuy
11. Summary of the new findings of the thesis
 - The study on *rankl*:HSE:CFP fish found that *c1c8* fish line could provide suitable osteoporosis-like phenotype for experiments to evaluate the anti-osteoporotic effect of substances. A number of factors were found to complete methods and procedure to use the *rankl*:HSE:CFP fish to evaluate bone protective effect of substances: heat shock duration of 90 minutes at 39° C; the concentration of DMSO solvent used to dissolve substances for treatment on fish is less than 0.5%; alendronate could be used as a positive control at a concentration of 25 µg/ml or 50 µg/ml.
 - The study confirmed inhibitory effect of two commonly used bisphosphonates - two antiosteoporotic agents, alendronate and etidronate on bone resorption in the medaka *rankl*:HSE:CFP fish when analyzed by fixed bone staining. This result contributed to the development of the I_M method to quantify the level of mineralization and bone damage in the fish.
 - For the first time, DMSO was found to affect the level of bone damage caused by Rankl in

medaka fish. This result suggests that dosing of DMSO is very important while using it as solvent for study in this fish.

- The study confirmed that resveratrol could reduce bone damage caused by Rankl in the *rankl:HSE:CFP* fish model for osteoporosis.
- For the first time, the synthetic compound NecroX-5 has been found to have bone protective effect on medaka fish through inhibition of bone resorption and stimulation of bone formation. This suggests the potential to develop NecroX compounds into antiosteoporotic drugs.

12. Practical applicability, if any:

- The *rankl:HSE:CFP* transgenic medaka fish and established protocols are important tools for research on bone and on development of anti-osteoporosis drug development.
- The thesis study contributes to the development of a scientific community to use fish as animal models for research on human diseases in Vietnam

13. Further research directions, if any:

- Continue to study and evaluate the bone protective effects of resveratrol and NecroX-5 at the molecular level, with the investigation of other concentrations of these substances and analysis of other specific genes of osteoclasts and osteoblasts.
- Using transgenic medaka fish and established procedures to evaluate osteoprotective activity of potential compounds for drug development.

14. Thesis-related publications:

1. Tran Thi Thuy Trang, Pham Van Cuong, Pham Thi Thanh, Ha Thi Minh Tam, Tran Duc Long, To Thanh Thuy* (2017). Time of heat shock and degree of bone damage in *rankl:HSE:CFP* lineage *c1c8* transgenic medaka larvae as a model for osteoporosis. *VNU Science Journal: Natural Science and Technology*, Volume 33, Issue 2S (2017) 248-255
2. Cuong Van Pham, Thanh Thi Pham, Thuy Thi Lai, Dat Cong Trinh, Huong Vuong Minh Nguyen, **Tam Thi Minh Ha**, Thuong Thien Phuong, Long Duc Tran, Christoph Winkler, Thuy Thanh To* (2020). Icarin reduces bone loss iRankl-induced transgenic medaka (*Oryzias latipes*) model for osteoporosis. *J Fish Biol*:1-10. doi: 10.1111/jfb.14241 **(ISI, Q1)**
3. **Ha Thi Minh Tam** , Pham Tuan Phong , Le Uyen Nhu and To Thanh Thuy (2020). Analysis of osteoporosis-like phenotype of the *Rankl:HSE:CFP* homozygous transgenic

medaka fish line c1c6 model for osteoporosis. *Natural Sciences* 2020, Volume 65, Issue 10, pp. 164-172

4. To Thanh Thuy*, Nguyen Thi Thu Ha, Nguyen Tuong Anh, **Ha Thi Minh Tam**, Nguyen Huy Manh, Tran Thi Thuy Chinh, Tran Duc Long (2022). Stability of the transgene reporter for osteoblasts in the transgenic *coll0a1:nlgfp* medaka fish (*oryzias latipes*). *Viet Nam Journal of Physiology*. 26 (3):1-8.

Date:

Supervisor

PhD Student