DOI: https://doi.org/10.59294/HIUJS2025082

Đánh giá *in silico* hoạt tính kháng ung thư của thành phần tinh dầu lá Khuynh diệp (*Eucalyptus globulus* Labill.) nhắm mục tiêu ERα và PI3Kα

Võ Thị Bích Ngọc, Hồ Thị Thạch Thúy, Lý Hồng Hương Hạ, Phạm Cảnh Em*

Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Tinh dầu từ Eucalyptus globulus (EG) nổi tiếng với các hoạt tính sinh học đa dạng bao gồm kháng khuẩn, kháng nấm, giảm đau và chống viêm. Mục tiêu: Nghiên cứu này nhằm đánh giá ái lực liên kết của các thành phần tinh dầu E. globulus (EGEOC) với ERα và PI3K, hai mục tiêu quan trọng trong điều trị ung thư vú và ung thư máu. Phương pháp: Phương pháp docking phân tử được sử dụng để phân tích tương tác của EGEOC với ERα và PI3K. Kết quả: Kết quả docking phân tử cho thấy alloaromadendrene có ái lực liên kết cao nhất với ERα (-8.1 kcal/mol) và PI3K (-7.2 kcal/mol), vượt trội hơn α-pinene, camphene, eucalyptol và β-pinene (-4.8 đến -6.2 kcal/mol). So với tamoxifen (-9.6 kcal/mol với ERα) và alpelisib (-9.1 kcal/mol với PI3K), EGEOC có ái lực thấp hơn (1.5 đến 4.4 kcal/mol với ERα và 1.9 đến 4.3 kcal/mol với PI3K), trong đó alloaromadendrene có ái lực gần nhất với thuốc đối chiếu. Các hợp chất như α-terpineol, limonene, p-cymene, γ-terpinene và terpinen-4-ol cho thấy ái lực trung bình, trong khi β-myrcene và citronellal có ái lực thấp hơn. Kết luận: Những phát hiện này cho thấy EGEOC, đặc biệt là alloaromadendrene, là nguồn hợp chất tự nhiên đầy triển vọng để phát triển các liệu pháp điều trị ung thư an toàn và hiệu quả.

Từ khóa: *Eucalyptus globulus, in silico, kháng ung thư, ERα và PI3Kα*

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tinh dầu chi Bạch đàn/ Khuynh diệp (*Eucalyptus globulus)*, họ Myrtaceae thể hiện hoạt tính sinh học đa dạng như kháng khuẩn, kháng nấm, giảm đau và chống viêm cũng như đã được sử dụng lâu dài chống cảm lạnh, cúm, các bệnh nhiễm trùng đường hô hấp, viêm mũi và viêm xoang khác [1 - 5]. Phân tích hóa thực vật cho thấy rằng monoterpenoid khác nhau giữa các loài Khuynh diệp và có nhiều tiềm năng phát triển dược phẩm. *Eucalyptus citriodora* được chứng minh chứa 60% monoterpenoid là citronellal, trong khi *Eucalyptus tereticornis* và *Eucalyptus globulus* (EG, Hình 1) chứa 60 - 90% eucalyptol (1,8-cineol) - một loại monoterpenoid chính khác [5]. Citronellal có hiệu quả chống lại nhiễm trùng do vi khuẩn và nấm thì eucalyptol được báo cáo là có tác dụng ức chế sản xuất/ tổng hợp yếu tố hoại tử khối u interleukin-1, leukotriene B_4 và thromboxane B_2 trong các tế bào viêm [6, 7]. Ngoài ra, tinh dầu EG cũng cho thấy hoạt tính gây độc tế bào phụ thuộc vào liều trên dòng tế bào ung thư phổi A549 [8]. Hơn nữa, tinh dầu khuynh diệp đã được chứng minh ức chế sự phát triển của dòng tế bào ung thư đại tràng ở người bằng cách gây ra apoptosis [9]. Do đó, tinh dầu EG có thể là một ứng cử viên tiềm năng để điều trị ung thư.

Hình 1. Khuynh diệp (*Eucalyptus globulus*)

Tác giả liên hệ: Phạm Cảnh Em

Email: empc@hiu.vn

Sự hoạt hóa quá mức của thụ thể estrogen alpha (ERα) thúc đẩy sự tăng sinh và sống sót của tế bào ung thư thông qua liên kết với estrogen nội sinh, dẫn đến sự phát triển của các khối u phụ thuộc hormon [10]. Đồng thời, phosphoinositide 3-kinase alpha (PI3Kα) là một enzym quan trọng trong con đường PI3K/Akt/mTOR, đóng vai trò trung tâm trong việc điều chỉnh sự sống sót tế bào, di cư và di căn của tế bào ung thư [11]. Những mục tiêu này không chỉ là chìa khóa trong cơ chế bệnh sinh mà còn là đích tác dụng quan trọng trong các liệu pháp điều trị như sử dụng các chất ức chế ERα (ví dụ: Tamoxifen) hoặc PI3Kα (ví dụ: Alpelisib). Tuy nhiên, các phương pháp điều trị ung thư hiện tại thường đối mặt với hạn chế lớn bao gồm kháng thuốc, tác dụng phụ nghiêm trọng như rối loạn đông máu (ví dụ: Tamoxifen, cisplatin) hoặc suy giảm miễn dịch (ví dụ: Alpelisib, doxorubicin) và chi phí cao, làm cho nhu cầu tìm kiếm các hợp chất kháng ung thư mới, an toàn hơn trở nên cấp thiết [10, 11].

Các nghiên cứu *in vitro* đã cho thấy tinh dầu EG gây độc tế bào và kích hoạt apoptosis trên các dòng tế bào ung thư [8, 9]. Tuy nhiên, cơ chế phân tử cụ thể, đặc biệt là tương tác với các mục tiêu như ERα và PI3Kα vẫn chưa được khám phá đầy đủ, đòi hỏi các phương pháp tiên tiến để sàng lọc nhanh chóng và hiệu quả. Do đó, nghiên cứu này nhằm đánh giá *in silico* hoạt tính kháng ung thư của các thành phần chính trong tinh dầu lá EG nhắm mục tiêu ERα và PI3Kα, với hy vọng xác định các hợp chất dẫn đầu (*lead compound*) có tiềm năng ức chế đồng thời hai con đường tín hiệu này. Thông qua đó, nghiên cứu này có thể góp phần làm phong phú ngân hàng dữ liệu cơ chế của EG và mở ra triển vọng cho các liệu pháp phối hợp, giảm kháng thuốc và cải thiện kết quả điều trị ung thư trong tương lai.

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Chuẩn bị ligand

Cấu trúc của các thành phần hoạt chất của tinh dầu EG được tải xuống từ cơ sở dữ liệu PubChem của NLM (Thư viện Y khoa Quốc gia - National Library of Medicine) [1 - 5, 8, 9]. Năng lượng 3D của các ligand này được tối thiểu hóa bằng phần mềm ChemBio3D Ultra 19. Các ligand sẽ được đánh giá hoạt kháng ung thư trên 2 đích tác dụng gồm Erα - Estrogen receptor α và PI3Kα - Phosphatidylinositol-3-kinase α) bằng nghiên cứu docking phân tử với phần mềm Autodock Vina.

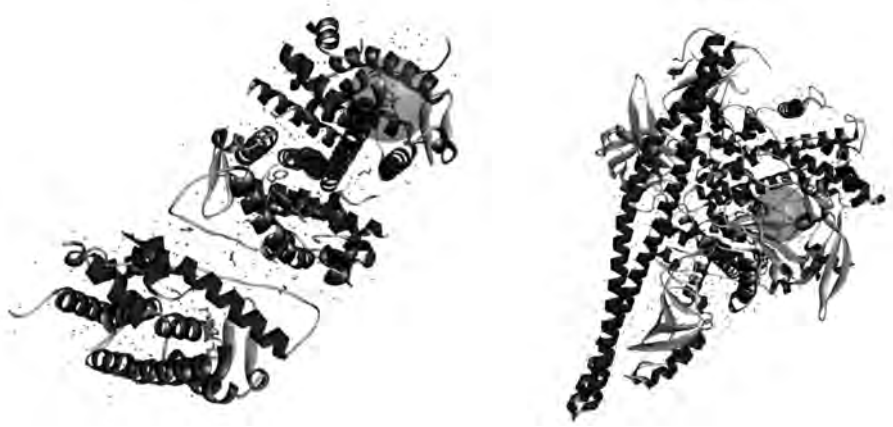
2.2. Chuẩn bị đích tác dụng

Cấu trúc tinh thể của đích tác dụng ERα (ID PDB: 2JF9) và PI3Kα (ID PDB: 4JPS) được lấy từ ngân hàng dữ liệu protein (rcsb.org). Tất cả các phân tử nước được loại bỏ khỏi đích tác dụng. Sau đó, đích tác dụng được thêm vào hydrogen phân cực và điện tích Kollman. Hộp lưới (grid box) để mô phỏng việc gắn kết được thiết lập bằng các công cụ AutoDock (Bảng 1). Cấu trúc và vị trí tác động của ERα và PI3Kα được thể hiện ở Hình 2.

Bảng 1. Thông số "Grid box" của đích tác dụng

Đích tác dụng	Kích thước			Trung tâm		
	x	y	z	x	y	z
ERα	30	30	30	86.397	13.564	22.7973
PI3Kα	30	30	30	-1.3187	-9.51267	16.9481

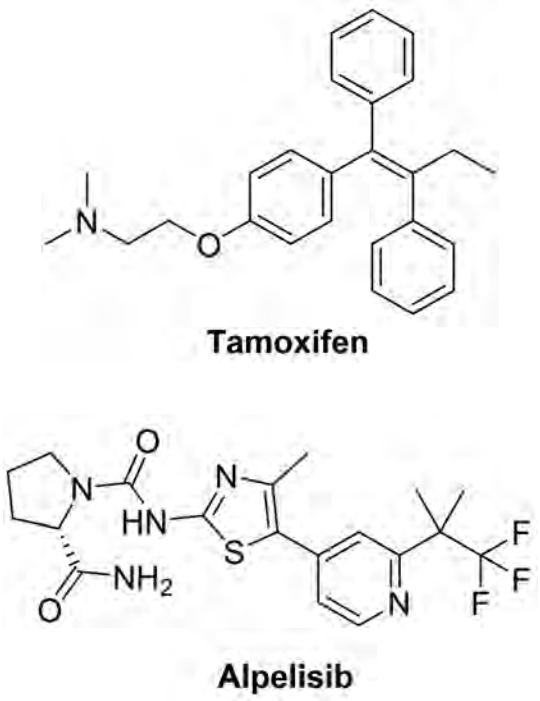
exhaustiveness = 8, num modes = 10, energy range = 4



Hình 2. Cấu trúc và vị trí tác động của ERα và PI3Kα

2.3. Docking phân tử

Các phối tử/ ligand được gắn kết với đích tác dụng để xác định các thông số lắp ghép bằng phần mềm AutoDock Vina (trường lực AMBER) với sự trợ giúp của việc lắp ghép phối tử dựa trên hộp lưới "Grid box". Việc trình bày bằng hình ảnh về sự tương tác giữa các phối tử và đích tác dụng được thực hiện bằng phần mềm BIOVIA Discovery Studio 2021 và PyMOL. Kết quả tương tác với của các ligand sẽ được so sánh với thuốc đối chiếu tamoxifen cho ERα và alpelisib cho PI3Kα. Cấu trúc của thuốc đối chiếu tamoxifen và alpelisib được thể hiện ở Hình 3. Tamoxifen là một chất điều hòa thụ thể estrogen chọn lọc được sử dụng rộng rãi trong điều trị ung thư vú dương tính với thụ thể estrogen (ER^+), trong khi Alpelisib là một chất ức chế chọn lọc PI3Kα, được phê duyệt để điều trị ung thư vú tiến triển hoặc di căn có đột biến PIK3CA ở bệnh nhân ER^+/HER^{2-} [10, 11, 13].

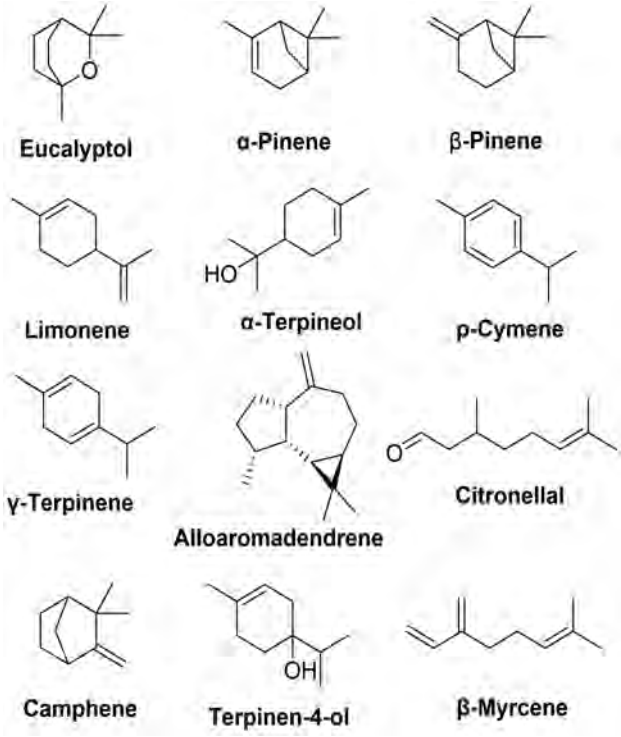


Hình 3. Cấu trúc thuốc đối chiếu cho ERα và PI3Kα

3. KẾT QUẢ

3.1. Thành phần hoạt tính chính trong tinh dầu EG

Tinh dầu lá EG chứa thành phần chính là 1,8-cineole (eucalyptol, chiếm 60 - 90%) cùng với các hợp chất khác như α-pinene (1 - 26%), p-cymene và β-myrcene [1 - 5, 8, 9]. Cấu trúc thành phần chính trong tinh dầu EG ở Việt Nam và trên thế giới được thể hiện ở Hình 4.



Hình 4. Cấu trúc thành phần chính trong tinh dầu EG

3.2. Hoạt tính ức chế đích tác dụng estrogen α (ERα)

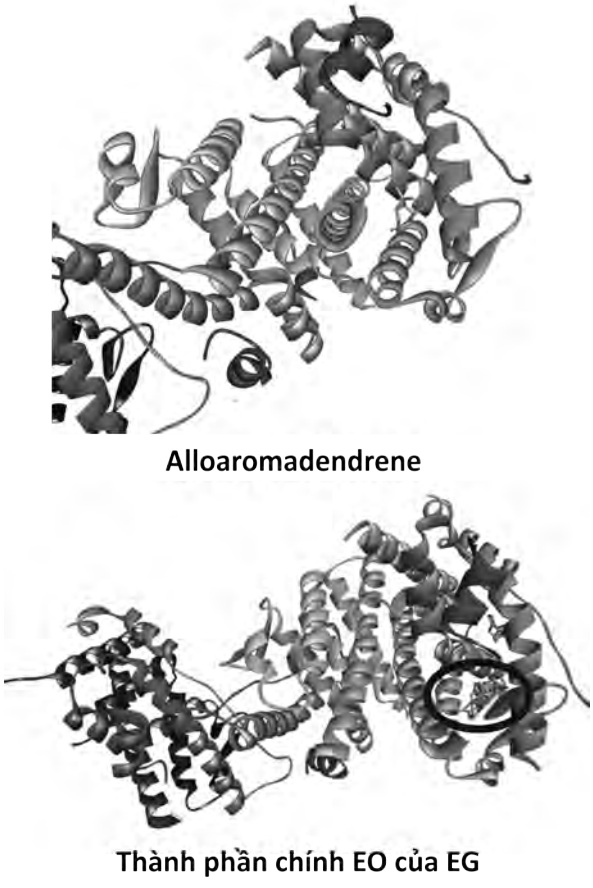
Kết quả docking phân tử cho thấy tinh dầu lá EG chứa nhiều hợp chất tự nhiên có tiềm năng tương tác với thụ thể estrogen α (ERα) - một mục tiêu quan trọng trong điều trị các loại ung thư phụ thuộc estrogen như ung thư vú. Cụ thể là alloaromadendrene có ái lực liên kết cao nhất (-8.1 kcal/mol), tiếp theo là α-pinene và camphene (-6.2 kcal/mol), eucalyptol và β-pinene (-6.1 kcal/mol). Các hợp chất như α-terpineol (-6.0 kcal/mol), limonene và p-cymene (-5.9 kcal/mol), γ-terpinene và terpinen-4-ol (-5.8 kcal/mol) có ái lực trung bình, trong khi β-myrcene (-5.2 kcal/mol) và citronellal (-5.3 kcal/mol) thể hiện ái lực thấp nhất (Bảng 2). So với tamoxifen, thuốc đối chiếu tiêu chuẩn với ái lực liên kết -9.6 kcal/mol, các hợp chất trong tinh dầu *E. globulus* có ái lực thấp hơn từ 1.5 đến 4.4 kcal/mol, cho thấy khả năng ức chế ERα kém hơn, nhưng alloaromadendrene nổi bật với ái lực gần nhất với tamoxifen. Các hợp chất tự nhiên này có thể sở hữu tiềm năng điều hòa ERα theo cách ít gây tác dụng phụ nghiêm trọng khi so sánh với tamoxifen do thuốc này liên quan đến nguy cơ ung thư nội mạc tử cung [12].

Vị trí tương tác của các phối tử tiềm năng (alloaromadendrene) trên ERα được thể hiện ở Hình 5.

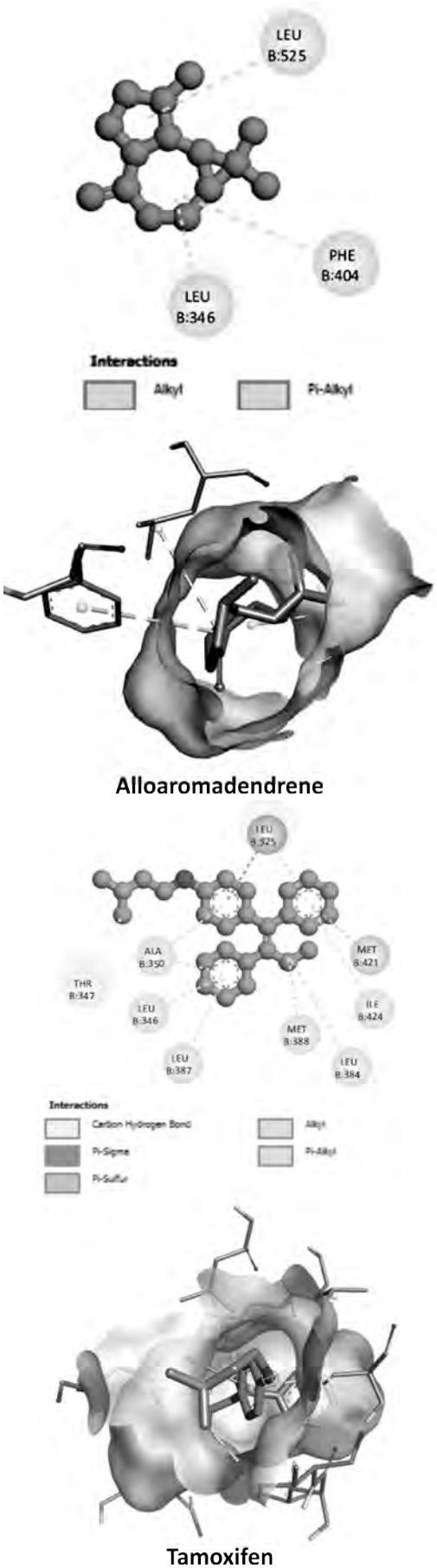
Các loại tương tác cụ thể của hoạt chất tiềm năng và thuốc đối chiếu với ERα được thể hiện ở Bảng 3 và Hình 6.

Bảng 2. Ái lực liên kết của các hoạt chất trong tinh dầu EG trên Erα

STT	Hợp chất	Ái lực liên kết (Kcal/mol)
1	Eucalyptol (1,8-cineole)	-6.1
2	α-pinene	-6.2
3	β-pinene	-6.1
4	Limonene	-5.9
5	α-terpineol	-6.0
6	p-cymene	-5.9
7	γ-terpinene	-5.8
8	Alloaromadendrene	**-8.1**
9	Camphene	-6.2
10	Terpinen-4-ol	-5.8
11	β-myrcene	-5.2
12	Citronellal	-5.3
13	Tamoxifen	**-9.6**



Hình 5. Vị trí tương tác của các phối tử tiềm năng trên Erα



Hình 6. Mô hình 2D và 3D về sự tương tác của các hoạt chất tiềm năng và tamoxifen với ERα

Bảng 3. Tương tác của hoạt chất tiềm năng và thuốc đối chiếu với ERα

Ligand	Ái lực (kcal/mol)	Độ dài (Å)	Kiểu	Loại	AA
Alloaromadendrene	-8.1	4.41	Kỵ nước	Alkyl	LEU346
		5.14	Kỵ nước	Alkyl	LEU525
		5.20	Kỵ nước	π-Alkyl	PHE404
Tamoxifen	-9.6	3.72	Hydrogen	Hydrogen mạnh	THR347
		3.93	Kỵ nước	π-σ	LEU525
		5.03	Khác	π-Sulfur	MET421
		5.36	Kỵ nước	Alkyl	LEU384
		4.81	Kỵ nước	Alkyl	MET388
		5.43	Kỵ nước	π-Alkyl	ILE424
		4.84	Kỵ nước	π-Alkyl	LEU525
		3.68	Kỵ nước	π-Alkyl	ALA350
		4.77	Kỵ nước	π-Alkyl	LEU346
		4.04	Kỵ nước	π-Alkyl	ALA350
		5.17	Kỵ nước	π-Alkyl	LEU387

3.3. Hoạt tính ức chế đích tác dụng phosphoinositide 3-kinase α (PI3Kα)

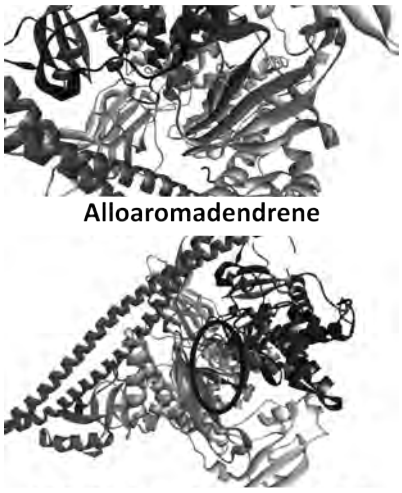
Kết quả docking phân tử cho thấy các hợp chất trong tinh dầu lá EG thể hiện tiềm năng tương tác với PI3Kα - một enzyme quan trọng trong con đường tín hiệu điều hòa tăng sinh và sống sót tế bào, thường bị kích hoạt quá mức trong các bệnh ung thư như ung thư vú và ung thư máu. Tương tự trên đích tác dụng ERα, alloaromadendrene cũng thể hiện ái lực liên kết cao nhất (-7.2 kcal/mol), tiếp theo là α-terpineol (-5.8 kcal/mol), p-cymene (-5.7 kcal/mol), γ-terpinene, terpinen-4-ol, limonene, β-myrcene và citronellal (từ -5.5 đến -5.6 kcal/mol). Các hợp chất như α-pinene và β-pinene (-5.1 kcal/mol), eucalyptol (-5.0 kcal/mol) và camphene (-4.8 kcal/mol) thể hiện ái lực thấp hơn (Bảng 4). So với alpelisib, thuốc đối chiếu tiêu chuẩn với ái lực liên kết -9.1 kcal/mol, các hợp chất trong tinh dầu *E. globulus* có ái lực thấp hơn từ 1.9 đến 4.3 kcal/mol, cho thấy khả năng ức chế PI3K kém hơn, nhưng alloaromadendrene nổi bật với ái lực gần nhất với alpelisib. Tương tự, các hợp chất tự nhiên này có thể sở hữu ưu điểm điều hòa PI3K và tránh các tác dụng phụ như tăng đường huyết hoặc tiêu chảy thường gặp với alpelisib [12, 13]. Tuy nhiên, cần thêm nghiên cứu *in vivo* để xác nhận hiệu quả và an toàn của các hợp chất này.

Vị trí tương tác của các phối tử tiềm năng (alloaromadendrene) trên PI3K được thể hiện ở Hình 7.

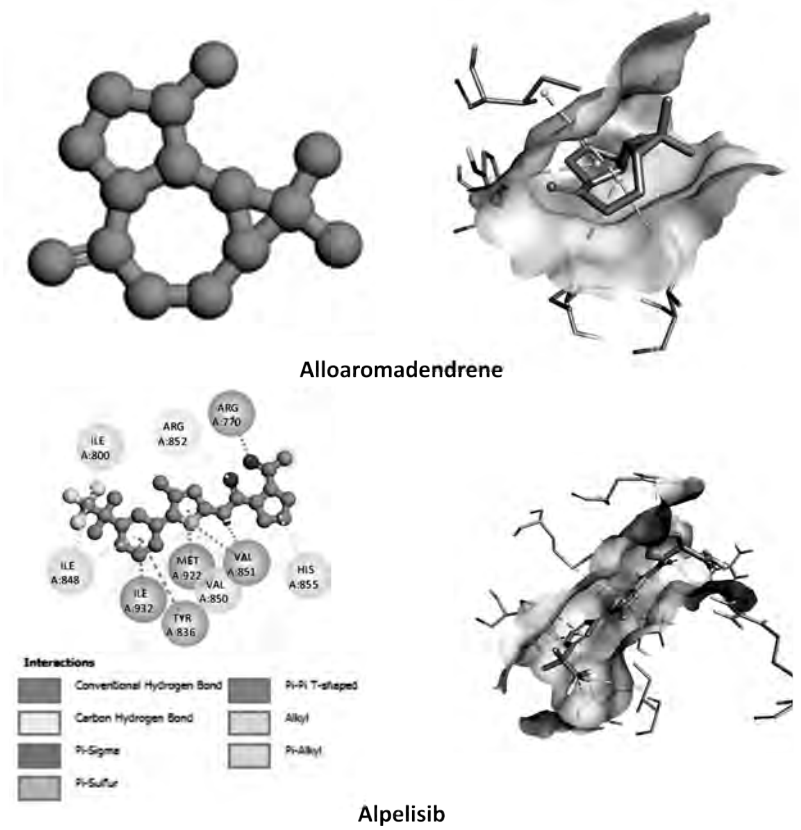
Các loại tương tác cụ thể của hoạt chất tiềm năng và thuốc đối chiếu với PI3K được thể hiện ở Bảng 5 và Hình 8.

Bảng 4. Ái lực liên kết của các hoạt chất trong tinh dầu EG trên PI3K

STT	Hợp chất	Ái lực liên kết (Kcal/mol)
1	Eucalyptol (1,8-cineole)	-5.0
2	α-pinene	-5.1
3	β-pinene	-5.1
4	Limonene	-5.5
5	α-terpineol	-5.8
6	p-cymene	-5.7
7	γ-terpinene	-5.6
8	Alloaromadendrene	**-7.2**
9	Camphene	-4.8
10	Terpinen-4-ol	-5.6
11	β-myrcene	-5.5
12	Citronellal	-5.5
13	Alpelisib	**-9.1**



Hình 7. Vị trí tương tác của các phối tử tiềm năng trên PI3K



Hình 8. Mô hình 2D và 3D về sự tương tác của các hoạt chất tiềm năng và alpelisib với PI3Kα

Bảng 5. Tương tác của hoạt chất tiềm năng và thuốc đối chiếu với PI3Kα

Ligand	Ái lực (kcal/mol)	Độ dài (Å)	Kiểu	Loại	AA
Alloaromadendrene	**-7.2**	5.06	Kỵ nước	Alkyl	ILE800
		5.31	Kỵ nước	Alkyl	ILE848
		4.86	Kỵ nước	Alkyl	ILE932
		4.61	Kỵ nước	Alkyl	ILE932
		4.91	Kỵ nước	π-Alkyl	TYR836
Alpelisib	-9.1	2.31	Hydrogen	Hydrogen mạnh	ARG770
		2.71	Hydrogen	Hydrogen mạnh	VAL851
		1.78	Hydrogen	Hydrogen mạnh	VAL851
		3.74	Hydrogen	Carbon-hydrogen	ARG852
		3.95	Kỵ nước	π-σ	MET922
		3.79	Kỵ nước	π-σ	ILE932
		4.27	Khác	π-Sulfur	MET922
		4.94	Kỵ nước	π-π T-shaped	TYR836
		4.54	Kỵ nước	Alkyl	ILE800
		4.09	Kỵ nước	Alkyl	ILE848
		4.59	Kỵ nước	π-Alkyl	HIS855
		4.66	Kỵ nước	π-Alkyl	VAL850
		5.23	Kỵ nước	π-Alkyl	ILE848

4. BÀN LUẬN

Trên đích tác dụng ERα, alloaromadendrene chủ yếu tạo tương tác kỵ nước (alkyl và π-alkyl) với các gốc acid amin như LEU346, LEU525 và PHE404 với độ dài liên kết 4.41-5.20 Å, trong khi tamoxifen hình thành liên kết hydrogen mạnh với THR347 (3.72 Å) và nhiều tương tác kỵ nước đa dạng (π-σ, π-sulfur, alkyl, π-alkyl) với các gốc acid amin như LEU525, MET421 và ALA350 với độ dài liên kết 3.68-5.43 Å. Sự đa dạng và độ dài liên kết ngắn hơn

của tamoxifen giải thích ái lực cao hơn nhưng hồ sơ tương tác đơn giản hơn của alloaromadendrene có thể sở hữu tiềm năng giảm tác dụng phụ, là cơ sở để tối ưu hóa hợp chất tự nhiên này hay tinh dầu EG trong liệu pháp nhắm mục tiêu ERα.

Trên đích tác dụng PI3Kα, alloaromadendrene chủ yếu hình thành các tương tác kỵ nước (alkyl và π-alkyl) với các gốc acid amin như ILE800, ILE848, ILE932 và TYR836 với độ dài liên kết 4.61 - 5.31 Å, trong khi alpelisib tạo nhiều liên kết hydrogen mạnh với ARG770 và VAL851 (1.78 - 2.71 Å) cùng các tương tác kỵ nước đa dạng (π-σ, π-sulfur, π-π T-shaped, alkyl, π-alkyl) với các gốc acid amin như MET922, TYR836 và ILE848 với độ dài liên kết 3.79 - 5.23 Å. Tương tự tamoxifen, sự đa dạng và độ dài liên kết ngắn hơn của alpelisib lý giải ái lực cao hơn nhưng hồ sơ tương tác đơn giản của alloaromadendrene có thể sở hữu tiềm năng ít tác dụng phụ khi so sánh với các thuốc ung thư độc tính cao, mở ra triển vọng tối ưu hóa hợp chất tự nhiên này hay tinh dầu EG trong liệu pháp nhắm mục tiêu PI3Kα.

Trên các nghiên cứu đã công bố, alloaromadendrene và dẫn chất (sesquiterpenoid kiểu aromadendrene) được ghi nhận có hoạt tính kháng ung thư tiềm năng thông qua các cơ chế liên quan đến stress oxy hóa và apoptosis [14, 15]. Aromadendrene oxide 2 kích thích quá trình apoptosis trong tế bào ung thư biểu bì da thông qua con đường ty thể do ROS điều hòa [14]. Một nghiên cứu khác đã cho thấy hai loại tinh dầu *E. amethystinum* và *E. campestre* đều giàu sesquiterpenoid kiểu aromadendrene bao gồm các hợp chất ledol và spathulenol, đặc biệt thể hoạt tính độc tế bào ung thư mạnh với giá trị IC_{50} lần lượt là 1.65 - 5.32 và 1.57 - 2.99 µg/mL tương đương với thuốc kháng ung thư cisplatin. Ngoài ra, hợp chất viridiflorol thể hiện hoạt tính kháng ung thư ở các nồng độ khác nhau (dao động từ 0.03 đến 300 µM) trên ba loại tế bào ung thư *in vitro*: Ung thư vú (MCF-7), ung thư phổi (A549) và ung thư não (Daoy) [15]. Do đó, alloaromadendrene và dẫn chất có thể đại diện cho nhóm chất tự nhiên hứa hẹn trong phát triển liệu pháp kháng ung thư, đặc biệt khi kết hợp với các chất chống oxy hóa để tối ưu hóa hiệu quả và giảm độc tính.

5. KẾT LUẬN

Nghiên cứu này đã chứng minh tiềm năng của các hợp chất trong tinh dầu EG trong việc tương tác với thụ thể ERα và PI3Kα. Alloaromadendrene thể hiện ái lực liên kết cao nhất với ERα và PI3K cũng như vượt trội so với α-terpineol, p-cymene, γ-terpinene, terpinen-4-ol, limonene, β-myrcene và citronellal. Trong khi đó, α-pinene, β-pinene, eucalyptol và camphene có ái lực thấp. Ngoài ra, các hợp chất này có ái lực thấp hơn (1.5 - 4.4 kcal/mol cho ERα và 1.9 - 4.3 kcal/mol cho PI3K) khi so sánh với thuốc đối chiếu tamoxifen (-9.6 kcal/mol cho ERα) và alpelisib (-9.1 kcal/mol cho PI3K). Cần cần tiến hành thêm các nghiên cứu *in vitro*, *in vivo* và đánh giá dược động học để xác nhận cơ chế tác động, hiệu quả và tính an toàn của tinh dầu EG cũng như hoạt chất tiềm năng trong tinh dầu EG từ dữ liệu nghiên cứu *in silico*.

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này được Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng cấp kinh phí thực hiện dưới mã số đề tài GVTC18.51.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] V. Pereira, C. Dias, M.C. Vasconcelos, E. Rosa, M.J. Saavedra, "Antibacterial activity and synergistic effects between *Eucalyptus globulus* leaf residues (essential oils and extracts) and antibiotics against several isolates of respiratory tract infections (*Pseudomonas aeruginosa*)," *Industrial Crops and Products*, vol. 52, pp. 1-7, 2014. DOI: 10.1016/j.indcrop.2013.09.032.

[2] E. Lainez-Ceron, M.T. Jimenez-Munguía, Aurelio Lopez-Malo, Nelly Ramírez-Corona, "Effect of process variables on heating profiles and extraction mechanisms during hydrodistillation of *Eucalyptus* essential oil," *Heliyon*, vol. 7, p. e08234, 2021. DOI: 10.1016/j.heliyon.2021.e08234.

[3] P. Selvakumar, B.N. Edhaya, D. Prakash, "Studies on the antidandruff activity of the essential oil of *Coleus amboinicus* and *Eucalyptus globulus*," *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, vol. 2, pp. S715-S719, 2012. DOI: 10.1016/S2222-1808(12)60250-3.

[4] A.V. Ribeiro, E. de Sa Farias, A.A. Santos, C.A. Filomeno, I.B. dos Santos, L.C. Almeida Barbosa, M.C. Picanço, "Selection of an essential oil from *Corymbia* and *Eucalyptus* plants against *Ascia monuste* and its selectivity to two non-target organisms," *Crop Protection*, vol. 110, p. 1e7, 2017. DOI: 10.1016/j.cropro.2017.08.014.

[5] A.Y. Shala and M.A. Gururani, "Phytochemical properties and diverse beneficial roles of *Eucalyptus globulus* Labill.: A Review," *Horticulturae*, vol. 7, p. 450, 2021.

[6] U.R. Juergens, M. Stöber, H. Vetter, "Inhibition of cytokine production and arachidonic acid

metabolism by eucalyptol (1.8-cineole) in human blood monocytes *in vitro*," *Eur J Med Res.*, vol. 3(11), pp. 508-10, 1998.

[7] A. Serafino, P. Sinibaldi Vallebona, F. Andreola, M. Zonfrillo, L. Mercuri, M. Federici, G. Rasi, E. Garaci, P. Pierimarchi, "Stimulatory effect of *Eucalyptus* essential oil on innate cell-mediated immune response," *BMC Immunol.*, vol. 9, p. 17, 2008. DOI: 10.1186/1471-2172-9-17.

[8] M. Adnan, "Bioactive potential of essential oil extracted from the leaves of *Eucalyptus globulus* (Myrtaceae)," *J. Pharmacognosy Phytochemistry*, vol. 8(1), pp. 213-216, 2019.

[9] H. Khazraei, S.A. Shamsdin, and M. Zamani, "*In vitro* cytotoxicity and apoptotic assay of *Eucalyptus globulus* essential oil in colon and liver cancer cell lines," *J Gastrointest Cancer.*, vol. 53(2), pp. 363-369, 2022. DOI: 10.1007/s12029-021-00601-5.

[10] P. Miziak, M. Baran, E. Błaszczak, A. Przybyszewska-Podstawka, J. Kałafut, J. Smok-Kalwat, M. Dmoszyńska-Graniczka, M. Kiełbus, A. Stepulak, "Estrogen receptor signaling in breast cancer," *Cancers (Basel).*, vol. 15(19), p. 4689, 2023. DOI: 10.3390/cancers15194689.

[11] P. Castel, E. Toska, J.A. Engelman, M. Scaltriti, "The present and future of PI3K inhibitors for cancer therapy," *Nat Cancer.*, vol. 2(6), pp. 587-597, 2021. DOI: 10.1038/s43018-021-00218-4.

[12] R. Tisserand, R. Young, "*Essential oil safety - A guide for health care professionals*," Churchill Livingstone, 2013.

[13] F. André, E. Ciruelos, G. Rubovszky, M. Campone, S. Loibl, H.S. Rugo, H. Iwata, P. Conte, I.A. Mayer, B. Kaufman, T. Yamashita, Y.S. Lu, K. Inoue, M. Takahashi, Z. Pápai, A.S. Longin, D. Mills, C. Wilke, S. Hirawat, D. Juric, SOLAR-1 Study Group, "Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer," *N Engl J Med.*, vol. 380(20), pp. 1929-1940, 2019. DOI: 10.1056/NEJMoa1813904.

[14] P.S. Pavithra, A. Mehta, R.S. Verma, "Aromadendrene oxide 2, induces apoptosis in skin epidermoid cancer cells through ROS mediated mitochondrial pathway," *Life Sci.*, vol. 197, pp. 19-29, 2018. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.01.029.

[15] X. Yan, J. Lin, Z. Liu, S.D. David, D. Liang, S. Nie, M. Ge, Z. Xue, W. Li, J. Qiao, "The recent progress of tricyclic aromadendrene-type sesquiterpenoids: biological activities and biosynthesis," *Biomolecules*, vol. 14(9), p. 1133, 2024. DOI: 10.3390/biom14091133.

In silico evaluation of anticancer activity of *Eucalyptus globulus* Labill. leaf essential oil constituents for targeting ERα and PI3Kα

Vo Thi Bich Ngoc, Ho Thi Thach Thuy, Ly Hong Huong Ha, Pham Canh Em

ABSTRACT

Background: Essential oils from Eucalyptus globulus (EG) are renowned for their broad-spectrum biological activities, including antibacterial, antifungal, analgesic, and anti-inflammatory effects. Objectives: This study aimed to evaluate the binding affinities of EG essential oil constituents (EGEOC) to ERα and PI3K, critical targets for breast and blood cancer therapies. Methods: The molecular docking method was used to analyze the interactions of EGEOC with ERα and PI3K. Results: Molecular docking results reveal that alloaromadendrene exhibited the highest binding affinity to ERα (-8.1 kcal/mol) and PI3K (-7.2 kcal/mol), outperforming other compounds such as α-pinene, camphene, eucalyptol, and β-pinene (-6.2 to -4.8 kcal/mol). Compared to the reference drugs tamoxifen (-9.6 kcal/mol for ERα) and alpelisib (-9.1 kcal/mol for PI3K), EGEOC displayed lower affinities (1.5 to 4.4 kcal/mol for ERα and 1.9 to 4.3 kcal/mol for PI3K), with alloaromadendrene showing the closest affinity to both standards. Compounds such as α-terpineol, limonene, p-cymene, γ-terpinene, and terpinen-4-ol exhibited moderate affinities, while β-myrcene and citronellal showed lower affinities. Conclusion: These findings suggested that EGEOC, particularly alloaromadendrene, holds promise as a source of natural compounds for developing safe and effective cancer therapies.

Keywords: *Eucalyptus globulus, in silico, anticancer, ERα và PI3Kα*

Received: 10/7/2025
Revised: 10/9/2025
Accepted for publication: 15/9/2025