

สารอัลคาลอยด์จากพืช และกลไกการออกฤทธิ์ระดับโมเลกุลในการต้านมะเร็ง

Several Alkaloids Derived from Plants and Their Underlying Molecular Mechanisms of Action in the Fight Against Cancer

ศิริพร หมาดหล้า, ปร.ด.^{1,2}, พจนพร ไกรดิษฐ์, ปร.ด.^{1,2*}

Siribhorn Madla, Ph.D.^{1,2}, Potchanapond Graidist, Ph.D.^{1,2*}

¹ภาควิชาชีวเวชศาสตร์ ²ห้องปฏิบัติการวิจัยสู่ความเป็นเลิศด้านชีวโมเลกุลของมะเร็ง คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อ.หาดใหญ่ จ.สงขลา 90110 ประเทศไทย

¹Department of Biomedical Sciences ²The Excellence Research Laboratory of Cancer Molecular Biology, Prince of Songkla University, Hat Yai, Songkhla 90110, Thailand.

*E-mail: gpotchan@medicine.psu.ac.th

Songkla Med J 2017;35(1):83-94

Abstract:

การดื้อยาแบบหลายขนานเป็นหนึ่งในอุปสรรคสำคัญที่ทำให้การรักษาผู้ป่วยมะเร็งด้วยยาเคมีบำบัดไม่ประสบความสำเร็จ ส่งผลให้โรคมะเร็งยังคงเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตอันดับต้นๆ ของประชากรทั่วโลก การนำผลิตภัณฑ์ธรรมชาติมาใช้ในการป้องกันและรักษามะเร็งจึงเป็นแนวทางหนึ่งที่มีการศึกษาวิจัยและพัฒนาอย่างต่อเนื่อง อัลคาลอยด์เป็นหนึ่งในสารสกัดจากพืชที่มีการนำมาศึกษาอย่างแพร่หลายในการพัฒนานำไปใช้เป็นยาป้องกันและรักษาโรคมะเร็ง ทั้งในเซลล์เพาะเลี้ยงมะเร็งและในสัตว์ทดลอง ในบทความนี้จะกล่าวถึงกลไกการออกฤทธิ์ในระดับโมเลกุลของสารอัลคาลอยด์ ต่อการกระตุ้นและยับยั้งโมเลกุลของสารสัญญาณในวิถีต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับการแบ่งตัวเพื่อเพิ่มจำนวน การเปลี่ยนแปลงรูปร่าง การสร้างหลอดเลือดใหม่ การแพร่กระจาย และกระบวนการตายแบบอะพอพโตซิสของเซลล์มะเร็ง ความรู้ความเข้าใจในกลไกระดับโมเลกุลของสารอัลคาลอยด์ต่อโรคมะเร็งเป็นประโยชน์ในการวิจัยด้านการวินิจฉัย การป้องกันและการรักษาโรคมะเร็ง จากข้อมูลที่ได้รับรวบรวมและนำเสนอในบทความนี้ จะเห็นได้ว่าสารกลุ่มอัลคาลอยด์มีศักยภาพในการเป็นยาต้านมะเร็ง แต่อย่างไรก็ตามการวิจัยและศึกษาในระดับคลินิกมีความจำเป็นอย่างสูงที่จะต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมก่อนที่จะพัฒนาสารในกลุ่มอัลคาลอยด์ตัวใดตัวหนึ่งมาเป็นยาเพื่อใช้กับผู้ป่วยมะเร็ง

คำสำคัญ: กลไกการออกฤทธิ์ต้านมะเร็ง, การดื้อยาแบบหลายขนาน, มะเร็ง, ฤทธิ์ต้านมะเร็ง, อัลคาลอยด์

Abstract:

Multidrug resistance is one of the major obstacles to successful cancer chemotherapy, which causes cancer to remain one of the leading causes of death worldwide. Therefore, the use of natural products for cancer prevention and therapy has been continuously investigated and developed for decades. Alkaloids are one of the important compounds derived from natural products that have been extensively studied for their potential use as cancer chemopreventive and chemotherapeutic drugs in both in vitro and animal studies. This short review intends to present the molecular mechanisms of action of alkaloids on stimulation and inhibition some signaling molecules involved in cell proliferation, differentiation, angiogenesis, metastasis and apoptosis pathways of cancer cells. The understanding of the molecular mechanisms of alkaloids against cancer will provide clues towards a diagnostic, prevention and therapeutic applications. Based on the information provided in this article, alkaloids show remarkable potential as anticancer agents. However, more research and clinical trials are crucial before applying any of these alkaloids as new medicine to treat cancer patients.

Keywords: alkaloids, anticancer activity, anticancer mechanism, cancer, multidrug resistance

บทนำ

มะเร็ง หรือทางการแพทย์เรียกว่า เนื้องอกที่เป็นเนื้อร้าย (malignant tumor) เป็นกลุ่มของโรคที่เกิดจากการกลายพันธุ์ของสารพันธุกรรม (deoxyribonucleic acid; DNA) ภายในเซลล์ มีการทำลายข้อมูลของยีน ซึ่งเป็นตัวกำหนดหน้าที่ของเซลล์ การเคลื่อนย้าย และการควบคุมความปกติของการแบ่งตัวของเซลล์ โดยอาจมีสาเหตุที่เกิดขึ้นภายหลังหรือเป็นกรรมพันธุ์ การเจริญของเซลล์ที่มีความผิดปกติ คือ เซลล์มีการแบ่งตัวและเจริญอย่างควบคุมไม่ได้ ก่อเป็นเนื้องอกร้ายที่มีศักยภาพในการรุกรานเข้าไปในเนื้อเยื่อข้างเคียง (invasion) หรือแพร่กระจายเซลล์ไปยังร่างกายส่วนที่อยู่ห่างไกลได้ (metastasis) ผ่านทางระบบน้ำเหลืองหรือกระแสเลือด โดยการฝังตัวของเซลล์มะเร็ง (implantation) และโดยการไปจับหรือรวมตัวตามพื้นผิวของผนังเยื่อ (transcoelomic)^{1,2}

โรคมะเร็งเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตอันดับต้นๆ ของประชากรทั่วโลก และมีแนวโน้มเพิ่มจำนวนขึ้นในทุกๆ ปี โครงการ GLOBOCAN ขององค์การวิจัยโรคมะเร็งนานาชาติ (the International Agency for Research on Cancer หรือ IARC) ซึ่งเป็นองค์กรส่วนหนึ่งขององค์การอนามัยโลก (WHO) ได้ประกาศข้อมูลล่าสุดเกี่ยวกับโรคมะเร็ง 28 ชนิดใน 184 ประเทศ เมื่อวันที่ 12 ธันวาคม พ.ศ. 2556 ว่า จำนวนผู้ป่วย

ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งมีจำนวนเพิ่มขึ้นทุกปี โดยในปี พ.ศ. 2551 ตรวจพบมะเร็งรายใหม่ 12.7 ล้านราย มีจำนวนผู้เสียชีวิตจากโรคมะเร็ง 7.6 ล้านราย ต่อมาในปี พ.ศ. 2555 จำนวนผู้ป่วยด้วยโรคมะเร็งรายใหม่ และผู้เสียชีวิตจากโรคมะเร็งเพิ่มเป็น 14.1 และ 8.2 ล้านราย ตามลำดับ ทั้งนี้ได้มีการคาดการณ์ว่าในปี พ.ศ. 2568 จะมีผู้ป่วยมะเร็งรายใหม่ 19.3 ล้านราย โรคมะเร็งที่ตรวจพบมากที่สุดในโลก คือ ปอด (1.8 ล้าน) เต้านม (1.7 ล้าน) และลำไส้ใหญ่ (1.4 ล้าน) ส่วนโรคมะเร็งที่เป็นสาเหตุการเสียชีวิตสูงสุดในโลกคือ ปอด (1.6 ล้าน) ตับ (0.8 ล้าน) และกระเพาะอาหาร (0.7 ล้าน) สำหรับสถานการณ์การเกิดโรคมะเร็งในประเทศไทยตามที่ได้มีการรายงานในแผนการป้องกันและควบคุมโรคมะเร็งแห่งชาติ (พ.ศ. 2556–2560) โดยกระทรวงสาธารณสุข รายงานว่าในปี พ.ศ. 2554 โรคมะเร็งเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับหนึ่งและมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ โรคมะเร็งที่เป็นสาเหตุการเสียชีวิตในเพศชายสูงสุด 5 อันดับแรก คือ มะเร็งตับ มะเร็งปอด มะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งช่องปากและคอหอย มะเร็งเม็ดเลือดขาว ส่วนในเพศหญิงโรคมะเร็งที่เป็นสาเหตุการเสียชีวิตสูงสุด 5 อันดับแรก คือ มะเร็งตับ มะเร็งปอด มะเร็งเต้านม มะเร็งปากมดลูก และมะเร็งลำไส้ใหญ่ ตามลำดับ^{3,4}

การรักษา มะเร็ง ในปัจจุบันได้รับการพัฒนาให้มีความก้าวหน้าเป็นอย่างมาก ทำให้ตัวเลือกในการรักษา มะเร็ง มีความหลากหลายขึ้น ได้แก่ การผ่าตัด (surgery) รังสีรักษา (radiation therapy) เคมีบำบัด (chemotherapy) ภูมิคุ้มกันบำบัด (immunotherapy) การรักษาแบบมุ่งเป้า (targeted therapy) ฮอรโมนบำบัด (hormone therapy) การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด (stem cell transplant) และเวชกรรมตรงเหตุ (precision medicine) ทั้งนี้การเลือกวิธีการรักษา มะเร็ง ขึ้นอยู่กับชนิด ตำแหน่ง ระยะของมะเร็ง รวมทั้งสุขภาพร่างกายของผู้ป่วย ณ ขณะนั้น ผู้ป่วย มะเร็ง ส่วนมากจะได้รับการรักษาแบบผสมผสาน เช่น การผ่าตัดร่วมกับรังสีรักษา และ/หรือ เคมีบำบัด⁵ การรักษาด้วยวิธีรังสีบำบัดและเคมีบำบัดเป็นวิธีที่สามารถทำลายเซลล์มะเร็ง แต่ในขณะเดียวกันก็มีผลกับเซลล์ปกติด้วย โดยเฉพาะอย่างยิ่งเซลล์ที่มีการแบ่งตัวเร็ว เช่น เซลล์ รากผม เซลล์ผิวหนัง เซลล์เยื่อทางเดินอาหาร และเซลล์เม็ดเลือดในไขกระดูก จึงเกิดผลข้างเคียงตามมา เช่น ผมร่วง แผลในปาก ท้องเดิน คลื่นไส้ อาเจียน อ่อนเพลีย เบื่ออาหาร โลหิตจาง เม็ดเลือดขาวต่ำเสี่ยงต่อการติดเชื้อ เป็นต้น นอกจากนี้การรักษาใช้เวลานานทำให้ผู้ป่วยมีค่าใช้จ่ายในการรักษาสูงอีกด้วย⁶

ปัจจุบันได้มีความพยายามที่จะศึกษาเพื่อหาแนวทางการรักษา มะเร็ง ด้วยวิธีการต่างๆ และการพัฒนาสารสกัดจากธรรมชาติมาใช้ในการป้องกันและรักษา มะเร็ง จึงเป็นแนวทางที่น่าสนใจ^{7,8} การค้นพบสารต้านมะเร็งกลุ่มอัลคาลอยด์ วินบลาสทีน (vinblastine) และวินคริสทีน (vincristine) ที่สกัดได้จากต้นแพงพวยฝรั่ง (*Catharanthus roseus* G. Don อยู่ในวงศ์ Apocyanaceae) ถือเป็นความสำเร็จที่ยิ่งใหญ่ในการวิจัยและเป็นจุดกระตุ้นให้มีการค้นคว้าวิจัยสมุนไพรอื่นๆ เพื่อใช้เป็นทางเลือกในการรักษา มะเร็ง ต่อไป

อัลคาลอยด์ (alkaloids)

อัลคาลอยด์ เป็นสารเมแทบอลิท์ทุติยภูมิ มีฤทธิ์เป็นด่าง ในโมเลกุลประกอบด้วยธาตุไนโตรเจนอย่างน้อย 1 อะตอม พบมากในพืช แต่อาจพบได้บ้างในแบคทีเรีย รา และสัตว์ เป็นสารที่มักจะมีพิษและมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาในหลายระบบ อัลคาลอยด์จึงถูกนำมาใช้ในการรักษาโรคร้อย่างกว้างขวาง เช่น

ใช้เป็นยาระงับปวด ยาชาเฉพาะที่ ยาแก้ไอ ยาแก้หอบหืด ยา รักษาแผลในกระเพาะและลำไส้ ยาลดความดัน ยาควบคุม การเต้นของหัวใจ และอัลคาลอยด์บางตัวมีฤทธิ์ต้านมะเร็ง⁹⁻¹⁵

การจำแนกชนิดของสารอัลคาลอยด์ทำได้หลายวิธี เช่น การแบ่งตามกลุ่มของพืชที่มีอัลคาลอยด์นั้นๆ แบ่งตามคุณสมบัติทางเภสัชวิทยา แบ่งตามชนิดของสารตั้งต้น และแบ่งตามสูตร โครงสร้างทางเคมี วิธีที่นิยมคือ แบ่งตามชนิดของสารตั้งต้น ในชีวสังเคราะห์ ซึ่งสามารถแบ่งอัลคาลอยด์ได้เป็น 3 กลุ่ม คือ^{12,14,16}

1. อัลคาลอยด์แท้จริง (true alkaloids) สูตรโครงสร้าง มีอะตอมไนโตรเจนอย่างน้อย 1 อะตอม ที่มาจากการดอะมิโน และ อะตอมไนโตรเจนเป็นส่วนหนึ่งของวงเฮเทอโรไซคลิก (heterocyclic ring) กรดอะมิโนที่เป็นสารตั้งต้นในชีวสังเคราะห์ของอัลคาลอยด์ กลุ่มนี้ เช่น แอล-ออร์นิทีน (L-ornithine) แอล-ไลซีน (L-lysine) แอล-ฟีนิลอะลานีน (L-phenylalanine)/แอล-ไทโรซีน (L-tyrosine) แอล-ทริปโตเฟน (L-tryptophan) และ แอล-ฮิสทีดีน (L-histidine) ตัวอย่างสารอัลคาลอยด์ที่แท้จริง เช่น โคเคน (cocaine) นิโคติน (nicotine) พิเพอริดีน (piperidine) พิเพอรีน (piperine) มอร์ฟีน (morphine) อะโทรปีน (atropine) เป็นต้น

2. โปรโตอัลคาลอยด์ (protoalkaloids) เช่น เมสคาลีน (mescaline) ฮอร์ดินีน (hordenine) และโยฮิมบิน (yohimbine) เป็นกลุ่มของสารอัลคาลอยด์ที่อะตอมไนโตรเจนในโครงสร้าง มาจากการดอะมิโนเช่นเดียวกับอัลคาลอยด์แท้จริง แต่โครงสร้าง มีอะตอมไนโตรเจนอยู่นอกวงเฮเทอโรไซคลิก สารตั้งต้น ในชีวสังเคราะห์ของอัลคาลอยด์ในกลุ่มนี้ ได้แก่ แอล-ไทโรซีน และแอล-ทริปโตเฟน

3. ซูโดอัลคาลอยด์ หรืออัลคาลอยด์เทียม (pseudo-alkaloids) เป็นอัลคาลอยด์ที่โครงคาร์บอน (carbon skeleton) ไม่ได้มาจากการดอะมิโน สูตรโครงสร้างประกอบด้วยอะตอมไนโตรเจนในวงเฮเทอโรไซคลิก สารตั้งต้นในชีวสังเคราะห์ของ อัลคาลอยด์ในกลุ่มนี้ ได้แก่ แอซิเตต (acetate) กรดไพรูวิก (pyruvic acid) กรดเฟอร์ูลิก (ferulic acid) เจอรานีโอล (geraniol) ซาโปนิน (saponins) และอะดีนีน (adenine)/กวานีน (guanine) ซึ่งเป็นสารตั้งต้น (precursor) หรือสารที่เกิดจากกระบวนการเปลี่ยนของสารตั้งต้น (postcursor)

ของกรดอะมิโน ตัวอย่างสารอัลคาลอยด์ที่จัดอยู่ในกลุ่มนี้ เช่น คาเฟอีน (caffeine) แคปไซซิน (capsaicin) ทีโอโบรมีน (theobromine) และธีโอฟิลลีน (theophylline) เป็นต้น

อัลคาลอยด์กับฤทธิ์ด้านมะเร็ง

อัลคาลอยด์ เป็นกลุ่มของสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพที่มีบทบาทสำคัญในการค้นคว้ายาใหม่ (drug discovery) สารอัลคาลอยด์ที่สกัดได้จากพืชสมุนไพรบางตัวมีฤทธิ์ยับยั้งการแบ่งตัวและเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็ง (antiproliferation) และยับยั้งการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง (antimetastasis) ต่อเซลล์เพาะเลี้ยงมะเร็งหลายชนิดทั้งในหลอดทดลองและในสัตว์ทดลอง สารในกลุ่มนี้ที่ได้รับการพัฒนาเป็นยาเคมีบำบัดที่ใช้รักษามะเร็งอย่างแพร่หลาย ได้แก่ แคมป์โทเทซิน (camptothecin) มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์โทโปไอโซเมอเรส (topoisomerase I) ทำให้เซลล์ไม่สามารถจำลองดีเอ็นเอได้^{7,14,15,17}

นอกจากนี้ยังมีอัลคาลอยด์อีกมากมายที่ถูกค้นพบ เช่น พิเพอรีน (piperine) พิเพอโลงูมิน (piperlongumine) เบอร์เบอรีน (berberine) แซนไกนารีน (sanguinarine) เมทริน (matrine) เทแทรนดรีน (tetrandrine) และอื่นๆ เป็นต้น และมีฤทธิ์ในการต้านมะเร็งโดยการกระตุ้นและยับยั้งโมเลกุลของสารสัญญาณในวิถีต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับการเจริญของมะเร็ง เช่น การเพิ่มจำนวน (proliferation) การเปลี่ยนแปลงรูปร่างของเซลล์ (differentiation) การสร้างหลอดเลือดใหม่ (angiogenesis) การแพร่กระจายทางน้ำเหลืองและอวัยวะอื่น (invasion and metastasis) รวมถึงกระบวนการตายของเซลล์แบบอะพอพโตซิส (apoptosis) เป็นต้น^{14,15}

กลไกระดับโมเลกุลในการต้านมะเร็งของสารกลุ่มอัลคาลอยด์

พิเพอรีน (piperine)

พิเพอรีน (C₁₇H₁₉NO₃) เป็นสารอัลคาลอยด์กลุ่มพิเพอริดีน (รูปที่ 1) พบมากในเมล็ดพริกไทย (*Piper nigrum*) และดีปลี (*Piper longum*) ในพริกไทยดำมีสารพิเพอรีนอยู่ประมาณร้อยละ 5–9 และมีรายงานว่าสารพิเพอรีนมีฤทธิ์ที่สำคัญและเป็นประโยชน์จำนวนมาก เช่น แก้อาการคลื่นไส้ (anti-

diarrheal) รักษาโรคลมชัก (anticonvulsant) ลดไขมันในกระแสเลือด (hypolipidemic) ต้านอนุมูลอิสระ (antioxidant) ต้านการอักเสบ (antiinflammation) ต้านการกลายพันธุ์ (anti-mutagen) ลดอาการซึมเศร้า (antidepressant) และยับยั้งการเจริญของเซลล์มะเร็ง¹⁴ ดังจะเห็นได้ว่าส่วนต่างๆ ของพืชในสกุล *Piper* ได้ถูกนำมาใช้เป็นยาแผนโบราณในการรักษาเนื้องอกและมะเร็งในหลายประเทศมาเป็นเวลานาน เช่น ประเทศไทย อินเดีย เม็กซิโก โมร็อกโก ไนจีเรีย โบลิเวีย ปาปัวนิวกินี แคมเมอรูน และหมู่เกาะคุก เป็นต้น¹⁸

จากการศึกษากลไกการออกฤทธิ์ของพิเพอรีนต่อเซลล์มะเร็ง พบว่าสารพิเพอรีนออกฤทธิ์ต้านมะเร็งผ่านหลายกลไก เช่น triple-negative breast cancer (TNBC) โดยยับยั้งการแบ่งตัวและเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็งที่ระยะ G2 ชักนำการตายของเซลล์แบบอะพอพโตซิส (apoptotic induction) ผ่านทางวิถีไมโทคอนเดรียโดยการกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ caspase และยับยั้งการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งโดยไปยับยั้งการแสดงออกของเอนไซม์ matrix metallo-proteinases (MMPs) ได้แก่ MMP-2 และ MMP-9¹⁹ พิเพอรีนมีศักยภาพในการนำไปใช้ในการป้องกันและรักษามะเร็งเต้านมชนิด *HER2* overexpression เนื่องจากพิเพอรีนมีฤทธิ์ในการยับยั้งสัญญาณในวิถี epidermal growth factor (EGF) โดยไปยับยั้งการแสดงออกของยีน *HER2* ซึ่งเป็นยีนที่ควบคุมการแสดงออกของตัวรับสัญญาณตัวหนึ่งในวิถี EGF²⁰

ในเซลล์มะเร็งผิวหนังเมลาโนมาเพาะเลี้ยงชนิด B16F-10 พบว่าสารพิเพอรีนยับยั้งการเคลื่อนเข้าสู่นิวเคลียส (nuclear translocation) ของโปรตีน p65, p50 และ c-Rel ซึ่งเป็นหน่วยย่อย (subunit) ของ nuclear factor kappa B (NF-κB) รวมทั้งทรานสคริปชันแฟกเตอร์ตัวอื่นๆ ได้แก่ activated transcription factor 2 (ATF-2), c-Fos และ cAMP response element-binding (CREB) ส่งผลต่อการควบคุมการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนและการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง และยังพบว่าพิเพอรีนลดการแสดงออกของยีนไซโตไคน์ที่กระตุ้นให้เกิดการอักเสบ (proinflammatory cytokines) ได้แก่ IL-1β, IL-6, TNF-α, GM-CSF และ IL-12p40 และสามารถยับยั้งการผลิตเอนไซม์ MMPs ในเซลล์เพาะเลี้ยงมะเร็งดังกล่าวได้อีกด้วย^{14,21}

พิเพอลองกูมิน (piperlongumine)

พิเพอลองกูมิน ($C_{17}H_{19}NO_5$) หรือพิพลาติน (piperlongumine) เป็นอัลคาลอยด์ชนิดไพรีดีน (รูปที่ 1) พบในติปัสซึ่งเป็นพืชที่พบในพื้นที่ทางตอนใต้ของประเทศอินเดีย และในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ โดยในผลของติปัสจะมีสารพิเพอลองกูมินอยู่ประมาณร้อยละ 0.1¹⁸ สารพิเพอลองกูมินชักนำให้เกิดภาวะเครียดออกซิเดชัน (oxidative stress) อันเป็นผลมาจากอนุมูลของออกซิเจนที่ไวต่อการเกิดปฏิกิริยา (reactive oxygen species; ROS) ภายในเซลล์มีปริมาณเพิ่มสูงขึ้น ทั้งนี้ปริมาณของ ROS และระยะเวลาที่เซลล์ได้รับ ROS ที่เหมาะสม สามารถเหนี่ยวนำให้เซลล์มะเร็งเกิดการตายแบบอะพอพโตซิสได้ โดยพิเพอลองกูมินยับยั้งการแสดงออกของโปรตีนที่ต้านการตายแบบอะพอพโตซิส (anti-apoptotic proteins) บางตัว ได้แก่ B cell leukemia/lymphoma 2 (Bcl-2), baculoviral IAP repeat-containing 5 (หรือที่รู้จักกันในชื่อ surviving) และ X-linked inhibitor of apoptosis protein (XIAP)²²

โปรตีนต้านการตายแบบอะพอพโตซิสสามารถยับยั้งกระบวนการตายของเซลล์แบบอะพอพโตซิสโดยลดการจับของลิแกนด์ (death ligand) ชนิด tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) กับตัวรับ (death receptor) ที่ผิวเซลล์ การศึกษาของ Li และคณะ²² ถึงผลการเสริมฤทธิ์กันของสารพิเพอลองกูมิน และ TRAIL ในเซลล์เพาะเลี้ยงมะเร็งลำไส้ใหญ่ (ชนิด HT29 และ ชนิด HCT116) เซลล์เพาะเลี้ยงมะเร็งต่อมลูกหมาก (ชนิด DU145) และเซลล์เพาะเลี้ยงมะเร็งเต้านม (ชนิด MDA-MB-231) พบว่าพิเพอลองกูมินทำหน้าที่ลดการแสดงออกของโปรตีนที่ต้านการตายแบบอะพอพโตซิส และเพิ่มการจับของ TRAIL กับตัวรับ DR5 ซึ่งการจับกันของ TRAIL และ DR5 ขึ้นอยู่กับภาวะเครียดออกซิเดชันที่เกิดจาก ROS ภายในเซลล์ที่เพิ่มสูงขึ้น และภาวะเครียดดังกล่าวจะส่งผลกระตุ้นเอนไซม์กลุ่ม mitogen-activated protein kinases (MAPKs) ได้แก่ c-jun NH2-terminal kinases (JNKs) และ p38 MAPKs ซึ่งส่งผลให้เกิดการเหนี่ยวนำให้เซลล์มะเร็งเกิดการตายแบบอะพอพโตซิสในที่สุด²²

สารพิเพอลองกูมินสามารถชักนำการหยุดวัฏจักรของเซลล์ที่ระยะ G2/M ในเซลล์มะเร็งต่อมลูกหมากชนิด androgen-independent PC-3 โดยลดการแสดงออกของโปรตีน cdc-2

ซึ่งส่งผลให้เซลล์มะเร็ง PC-3 เกิดการตายแบบอะพอพโตซิส ผ่านกลไกการยับยั้งการทำงานของโปรตีนที่ต้านการตายแบบอะพอพโตซิสชนิด Bcl-2 และกระตุ้นการทำงานของวิถี caspase-3-mediated PARP cleavage²³ นอกจากนี้ สารพิเพอลองกูมินยังสามารถทำให้เซลล์เพาะเลี้ยงมะเร็งบางชนิด เช่น เซลล์เพาะเลี้ยงมะเร็งต่อมลูกหมาก (ชนิด PC-3) เซลล์เพาะเลี้ยงมะเร็งเต้านม (ชนิด MCF-7) และเซลล์เพาะเลี้ยงมะเร็งไต (ชนิด 786-O) ตายด้วยกระบวนการตายแบบการกินตัวเองของเซลล์ (autophagy) ได้อีกด้วย^{22,24,25}

เบอร์เบอรีน (berberine)

เบอร์เบอรีน ($C_{20}H_{18}NO_4$) เป็นสารอัลคาลอยด์ชนิดไอโซควิโนลีน (รูปที่ 1) สกัดได้จากส่วนลำต้น ราก เหง้า และเปลือกของพืชสมุนไพรหลายชนิด เช่น สกุล *Berberis* (*Berberis aquifolium*, *B. vulgaris* และ *B. aristata*), *Hydrastis canadensis*, *Coptis chinensis* และ *Tinospora cordifolia* มีคุณสมบัติทางชีวเคมีและเภสัชวิทยาอย่างกว้างขวาง มีคุณสมบัติต้านเชื้อชนิดต่างๆ ทั้งแบคทีเรีย ไวรัส เชื้อรา โปรโตซัว พยาธิ และเชื้อคลาไมเดีย จึงนำมาใช้ในการรักษาอาการต่างๆ เช่น ท้องเสีย โรคพยาธิ ตาอักเสบติดเชื้อ เป็นต้น นอกจากนี้ เบอร์เบอรีนยังมีฤทธิ์ในการลดระดับน้ำตาลและไขมันในเลือดอีกด้วย^{14,26-29} คุณสมบัติที่น่าสนใจและมีการศึกษากว้างขวาง คือ คุณสมบัติในการต้านมะเร็ง พบว่าเบอร์เบอรีนสามารถเข้าไปจับกับ DNA และ RNA ซึ่งเป็นโมเลกุลเป้าหมายที่สำคัญภายในเซลล์ที่มีความสำคัญต่อการเกิดและเติบโตของเซลล์มะเร็ง เกิดเป็น berberine-DNA และ berberine-RNA complex ตามลำดับ^{30,31} สารเบอร์เบอรีนสามารถหยุดวัฏจักรของเซลล์ที่ระยะ G1 หรือ G2/M ซึ่งชักนำให้เซลล์มะเร็งเกิดการตายแบบอะพอพโตซิส โดยผ่านกลไกการควบคุมหรือยับยั้งการทำงานของโปรตีนกลุ่ม cyclin-dependent kinase (CDK) และ Bcl-2 รวมทั้งกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ในกลุ่ม caspases^{26,32} นอกจากนี้ยังพบว่าเบอร์เบอรีนยับยั้งการทำงานของ focal adhesion kinase (FAK), NF- κ B, urokinase-type plasminogen-activator (u-PA), MMP-2 และ MMP-9 ซึ่งเป็นโปรตีนที่ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งไปสู่ระยะอื่นและการสร้างหลอดเลือดใหม่²⁹ รวมทั้งมีบทบาทกระตุ้นในการเกิดสาร ROS ภายในเซลล์ได้อีกด้วย¹⁴

แซนไกนารีน (sanguinarine)

แซนไกนารีน ($C_{20}H_{14}NO_4$) เป็นอัลคาลอยด์ชนิด benzo-phenanthridine (รูปที่ 1) พบในพืชวงศ์ฝิ่น (Papaveraceae) สกัดได้จากรากของ *Sanguinaria canadensis* L. และ *Chelidonium majus* L. และเมล็ดของ *Argemone mexicana* มีคุณสมบัติต้านเชื้อชนิดต่างๆ ทั้งแบคทีเรีย เชื้อรา และ โปรโตซัว นอกจากนี้ยังมีคุณสมบัติต้านการอักเสบ ต้านอนุมูลอิสระ และต้านมะเร็ง^{14,33-35} แซนไกนารีนสามารถเข้าทำปฏิกิริยากับกลูตาไธโอนซึ่งเป็นสารต้านอนุมูลอิสระที่เซลล์ในร่างกายผลิตขึ้นเองโดยธรรมชาติ ส่งผลให้ปริมาณของ ROS ภายในเซลล์สูงขึ้น ทั้งนี้ปริมาณของ ROS และระยะเวลาที่เซลล์ได้รับ ROS ที่เหมาะสม สามารถเหนี่ยวนำให้เซลล์มะเร็งเกิดการตายแบบอะพอพโตซิสได้^{14,22,36}

จากรายงานการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับกลไกการทำงานของแซนไกนารีนในการยับยั้งมะเร็ง พบว่าแซนไกนารีนสามารถยับยั้งเซลล์มะเร็งได้หลายชนิดผ่านทางกลไกที่หลากหลาย ได้แก่

-ยับยั้งการกระตุ้นการทำงานของ NF- κ B ที่ถูกกระตุ้นโดย tumor necrosis factor (TNF), interleukin-1 (IL-1), phorbol ester และ okadaic acid แบบไม่จำเพาะกับชนิดของเซลล์ โดยไปขัดขวางการเติมหมู่ฟอสเฟต (phosphorylation) และกระบวนการสลายที่อาศัยยูบิควิติน (ubiquitin-dependent proteolysis) ของ I κ B α ซึ่งเป็นโปรตีนที่ทำหน้าที่จับและยับยั้งการทำงานของ NF- κ B ส่งผลให้เกิดการยับยั้งการเคลื่อนที่ของ NF- κ B เข้าสู่นิวเคลียส จึงไม่เกิดการชักนำการแสดงออกของยีนต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมการแบ่งตัวเพิ่มจำนวน การอยู่รอด และการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง ทำให้เซลล์มะเร็งตายในที่สุด^{14,37}

-ยับยั้งโปรตีน signal transducers and activators of transcription 3 (STAT3) ในเซลล์มะเร็งต่อมลูกหมาก ซึ่ง STAT3 เป็นโปรตีนที่มีบทบาทสำคัญในการเจริญเติบโต การแพร่กระจาย และการสร้างเซลล์หลอดเลือดใหม่ของเซลล์มะเร็ง³⁸

-ลดการทำงานของโปรตีนกลุ่ม cyclins และเอนไซม์กลุ่ม CDKs ที่ควบคุมการดำเนินไปของวัฏจักรของเซลล์ รวมทั้งลดการทำงานของเอนไซม์ MMP-2 และ MMP-9 ที่มีบทบาทเกี่ยวข้องกับการกระจายและการเจริญของเซลล์มะเร็ง¹⁴

-ควบคุมการแสดงออกของโปรตีนที่มีบทบาทเกี่ยวข้องกับการหยุดวัฏจักรของเซลล์ที่ระยะต่างๆ และการตายของเซลล์

แบบอะพอพโตซิส ได้แก่ เพิ่มการทำงานของ p21, p27 และการเติมหมู่ฟอสเฟตของ p53, เพิ่มการทำงานของโปรตีนที่ส่งเสริมการตายแบบอะพอพโตซิส (proapoptotic proteins; Bax, Bid และ Bak) ลดการทำงานของโปรตีนที่ต้านการตายแบบอะพอพโตซิส (Bcl-2 และ Bcl-xL) กระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ caspases และตัวรับการตายที่ผิวเซลล์ (DR-5)^{14,35,39}

เมทริน (matrine)

เมทริน ($C_{15}H_{24}N_2O$) เป็นสารอัลคาลอยด์ชนิด tetra-cyclo-quinolizidine (รูปที่ 1) สกัดได้จากส่วนของรากของพืชสกุล *Sophora* เช่น *Sophora flavescens* Ait (kushen), *Sophora subprostrata* (shandougen) และ *Sophora alopecuroides* (kudouzi) เป็นยาที่ใช้ในแพทย์แผนจีนมาตั้งแต่โบราณ มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่หลากหลาย ได้แก่ ต้านแบคทีเรีย ต้านไวรัส ต้านการอักเสบ ใช้ในการรักษาโรคมะเร็ง โรคไวรัสตับอักเสบ โรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ โรคกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ โรคผิวหนัง (สะเก็ดเงิน และผื่นผิวหนังอักเสบ) และโรคภูมิคุ้มกันทำลายตนเอง⁴⁰⁻⁴³

สารเมทรินออกฤทธิ์ต้านมะเร็งหลายชนิด ได้แก่ มะเร็งกระเพาะอาหาร มะเร็งปอด มะเร็งเต้านม มะเร็งตับ มะเร็งตับอ่อน มะเร็งผิวหนังเมลาโนมา มะเร็งเม็ดเลือดขาว และมะเร็งปากมดลูก สำหรับกลไกการต้านมะเร็งของสารเมทรินที่ได้มีการศึกษาและรายงานไว้ ได้แก่

-ยับยั้งการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็งและชักนำให้เกิดการตายแบบอะพอพโตซิส โดยเมทรินมีผลต่อการทำงานของโปรตีนหลายชนิดที่เกี่ยวข้องในวิถีดังกล่าว ได้แก่ E2F-1, Bax, Bcl-2, Fas, Fas-L และเอนไซม์ caspases^{14,41,44}

-ยับยั้งการสร้างหลอดเลือดใหม่ การแพร่กระจาย และลุกลามไปยังอวัยวะอื่นของเซลล์มะเร็ง โดยพบในเซลล์มะเร็งหลายชนิด เช่น เซลล์มะเร็งเต้านม (ชนิด MDA-MB-231) มะเร็งตับ (ชนิด SMMC-7721) มะเร็งปากมดลูก (ชนิด HeLa cells) มะเร็งผิวหนัง (ชนิด A375) และมะเร็งกระดูกออสทีโอซาร์โคมา (ชนิด U2OS) ผ่านการยับยั้งการทำงานของ MMP-2, MMP-9, EGF, vascular endothelial growth factor (VEGF) และ VEGF receptor (VEGFR) ควบคุม

การแสดงออกของยีนที่ขึ้นอยู่กับทรานสคริปชันแฟคเตอร์ NF-KB (NF-KB signaling pathway)^{14,41,45,46}

- เมทรินสามารถกระตุ้นกระบวนการตายแบบการกินตัวเองของเซลล์โดยจะเกิดการย่อยออร์แกเนลล์ภายในเซลล์ทำให้เซลล์ตาย^{43,47}

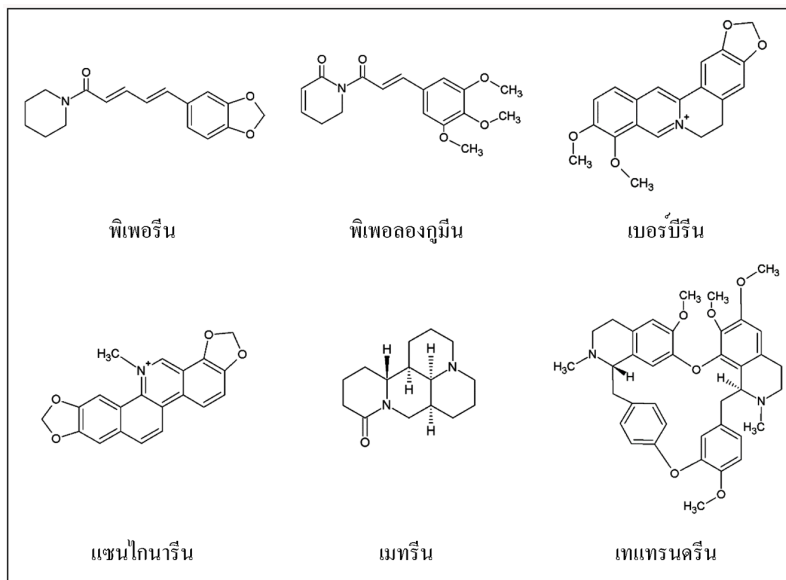
เทแทรนดรีน (tetrandrine)

เทแทรนดรีน (C₃₈H₄₂N₂O₆) เป็นสารอัลคาลอยด์ชนิด bis-benzylisoquinoline (รูปที่ 1) สกัดได้จากส่วนรากของ *Stephania tetrandra* (hang fang ji) ซึ่งเป็นพืชในสกุล สบู่เลือด เป็นพืชสมุนไพรที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่หลากหลาย และมีการนำมาใช้รักษาโรคในแพทย์แผนจีนมาตั้งแต่โบราณ เช่น โรคข้ออักเสบ ปอดฝุ่หนทราย (silicosis) ความดันโลหิตสูง และรูมาตอยด์ เป็นต้น นอกจากนี้เทแทรนดรีนยังมีฤทธิ์ในการต้านการเกิดพังผืดในตับ ต้านการอักเสบ ใช้เป็นยาปรับภูมิคุ้มกัน ยารักษาการเต้นผิดจังหวะของหัวใจ มีฤทธิ์ทางด้านการป้องกันเซลล์สมอง (neuroprotective) และออกฤทธิ์ต้านมะเร็ง โดยพบว่าสารเทแทรนดรีนออกฤทธิ์ในการต้านเซลล์มะเร็งหลายชนิดทั้งในเซลล์เพาะเลี้ยงมะเร็งและในสัตว์ทดลอง

ได้แก่ มะเร็งเม็ดเลือดขาว มะเร็งตับ มะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งปอด เนื้องอกในสมอง และมะเร็งหลังโพรงจมูก^{14,48-53}

กลไกการออกฤทธิ์ต้านมะเร็งของเทแทรนดรีน คือ การหยุดวัฏจักรของเซลล์ที่ระยะต่างๆ และการชักนำการตายแบบอะพอพโตซิส โดยไปมีผลต่อโมเลกุลต่างๆ ที่ทำงานเกี่ยวข้องกับวัฏจักรเซลล์ ได้แก่ กระตุ้นการทำงานของโปรตีน p53, p21, p27 และ Fas ยับยั้งการเติมหมู่ฟอสเฟตของโปรตีนกลุ่มไคเนส (Akt) ลดการทำงานของโปรตีนกลุ่ม cyclins และเอนไซม์กลุ่ม CDKs^{48,49} ควบคุมการแสดงออกของโปรตีนในกลุ่ม Bcl-2 และกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ caspase^{14,50}

นอกจากนี้เทแทรนดรีนยังมีบทบาทในการลดการดื้อยาแบบหลายขนานของเซลล์มะเร็ง (multidrug resistance) การใช้เทแทรนดรีนร่วมกับยาเคมีบำบัด doxorubicin, paclitaxel, docetaxel และ vincristine สามารถเพิ่มฤทธิ์ในการต้านมะเร็ง โดยไม่มีส่วนในการลดความเป็นพิษของยา และเทแทรนดรีนยังทำหน้าที่เป็นสารช่วยในการเพิ่มผลของรังสี (radiosensitizer) พบว่าการใช้เทแทรนดรีนร่วมกับการฉายรังสีรักษา มีผลทำให้การฆ่าและทำลายเซลล์มะเร็งได้ผลดียิ่งขึ้น¹⁴



รูปที่ 1 โครงสร้างของสารอัลคาลอยด์ที่มีฤทธิ์ต้านมะเร็ง^{12,14,23}

อัลคาลอยด์อื่น ๆ

นอกจากสารอัลคาลอยด์ที่มีฤทธิ์ในการยับยั้งมะเร็ง ตามที่ได้กล่าวมาข้างต้น ยังมีการศึกษาวิจัยสารกลุ่มอัลคาลอยด์

อีกหลายชนิดและมีรายงานเกี่ยวกับคุณสมบัติในการเป็นสารต้านมะเร็ง (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 สารอัลคาลอยด์ที่มีฤทธิ์ต้านมะเร็ง และกลไกการออกฤทธิ์ในระดับโมเลกุล

สารอัลคาลอยด์	ชนิดของพืชที่นำมาสกัด	กลไกการออกฤทธิ์ต้านมะเร็ง
Camptothecins	<i>Camptotheca acuminata</i>	Topoisomerase I inhibitor ⁵⁴
Chelerythrine	<i>Chelidonium majus</i> (L.)	↓ HSF1, hsp70; → apoptosis ⁵⁵ Bcl-xL inhibitor; → loss in $\Delta\Psi_m$ via mPTP components; → apoptosis ⁵⁶
Chelidonine	<i>Chelidonium majus</i> L.	→ apoptosis, autophagy, senescence; telomerase inhibitor ⁵⁷ ↓ migration and invasion; ↓ formation of IPP complex; ↓ IPP downstream signaling molecules (Akt and ERK1/2) ⁵⁸
Fagaronine	<i>Fagara zanthoxyloides</i> Lam.	Topoisomerase I and II inhibitor ⁵⁹
Indirubin	<i>Danggui longhui</i> Wan	Cdk inhibitor ⁵⁴
Lycorine	<i>Amaryllidaceae</i>	→ cell cycle arrest and apoptosis; ↑ caspase-8, -9, -3 activities; ↑ Bax/Bcl-2 ratio ⁶⁰ → apoptosis; → Mcl-1 ⁶¹ → cell cycle arrest; ↓ cyclin D1, CDK4; ↑ p53, p21 ⁶² <i>In vitro</i> : ↓ proliferation, migration, invasion, survival; Reverse EMT process; → apoptosis <i>In vivo</i> : ↓ growth and metastasis; ↑ survival; ↓ EGF-induced JAK/STAT signaling, STAT3 downstream targets ⁶³
Nitidine chloride	<i>Zanthoxylum nitidum</i>	↓ JAK1/STAT3 signaling pathway; → apoptosis (↓ Bcl-2, ↑ Bax, p21); inhibition of cell proliferation (↓ cyclin D1, CDK4) ⁶⁴ → apoptosis (↑ p53); inhibition of cell proliferation ⁶⁵ ↓ tumor cell growth; → apoptosis ⁶⁶ → apoptosis (↓ Bcl-2, ↑ Bax); inhibition of cell proliferation (↓ cyclin D1, CDK4); inhibition of tumor angiogenesis (↓ VEGF-A, VEGFR2); ↓ STAT3, ERK, SHH pathways ⁶⁷
Solanine	<i>Solanum nigrum</i> Linn	↓ Bcl-2 ⁵⁴
Sophocarpine	<i>Sophora alopecuroides</i>	↓ AKT/GSK3β/β-catenin axis and TGF-β induced EMT ⁶⁸

↑ = การกระตุ้น (activation) ↓ = การยับยั้ง (inhibition) → = การเหนี่ยวนำ (induction)

สรุป

สารประกอบกลุ่มอัลคาลอยด์เป็นสารที่พบมากในพืช และอาจพบได้ในแบคทีเรีย รา และสัตว์ มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาอย่างกว้างขวาง รวมถึงฤทธิ์ในการต้านมะเร็งหลายชนิด ทั้งในเซลล์เพาะเลี้ยงมะเร็งและในสัตว์ทดลอง กลไกการออกฤทธิ์ต้านมะเร็งของสารประกอบกลุ่มอัลคาลอยด์ ได้แก่ การยับยั้งการแบ่งตัวและเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็ง การหยุดวัฏจักรของเซลล์ การชักนำการตายของเซลล์แบบอะพอพโตซิส และการกินตัวเองของเซลล์ รวมถึงการยับยั้งการพัฒนาและความรุนแรงของโรคมะเร็ง เช่น การแพร่กระจาย การสร้างหลอดเลือดใหม่ การดื้อยาแบบหลายขนานของเซลล์มะเร็ง และการใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัดเพื่อเสริมฤทธิ์ต้านมะเร็ง ทำให้ลดการดื้อยา และลดขนาดของยาได้ ซึ่งล้วนแล้วแต่เป็นกลยุทธ์ที่สำคัญในการป้องกันและรักษาโรคมะเร็ง อย่างไรก็ตามยังต้องมีการศึกษาวิจัยในสัตว์ทดลองและการศึกษาทางคลินิกอย่างต่อเนื่อง เพื่อให้ได้ข้อมูลสนับสนุนที่ครบถ้วนทั้งในด้านความปลอดภัยและประสิทธิภาพในการพัฒนายาจากสารกลุ่มอัลคาลอยด์สำหรับการป้องกันและรักษาโรคมะเร็งเพื่อใช้ในมนุษย์ต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Cccthai.org. What is cancer? [homepage on the Internet]. Bangkok: Chulabhorn Hospital; c2009 [cited 2016 Mar 14]. Available from: http://www.cccthai.org/1-eng/index.php?option=com_content&view=article&id=83%3Awhat-is-cancer&catid=15%3A-public-knowledge&Itemid=49
2. Nci.go.th. General knowledge of cancer [homepage on the Internet]. Bangkok: National Cancer Institute of Thailand; c2008–2012 [cited 2016 Mar 14]. Available from: http://www.nci.go.th/en/Knowledge/Index_general.html
3. Ministry of Public Health. National Cancer Control Programmes (2013–2017) [monograph on the Internet]. Bangkok: National Cancer Institute of Thailand, Department of Medical Services; 2013 [cited 2016 Aug 9]. Available from: http://www.nci.go.th/en/File_download/D_index/NCCP_2556-2560.pdf
4. Iarc.fr. Latest world cancer statistics [homepage on the Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; cIARC 2013 [cited 2016 Mar 14]. Available from: https://www.iarc.fr/en/media-centre/pr/2013/pdfs/pr223_E.pdf
5. Cancer.gov. Types of treatment [homepage on the Internet]. Maryland: National Cancer Institute; 2015 [cited 2015 Jul 21]. Available from: <http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types>
6. Cancer.org. Treatments and side effects. [homepage on the Internet]. Atlanta: The American Cancer Society; c2016 [cited 2016 Mar 14]. Available from: <http://www.cancer.org/treatment/treatmentsandsideeffects/>
7. Bhanot A, Sharma R, Noolvi MN. Natural sources as potential anti-cancer agents: a review. *International Journal of Phytomedicine* 2011; 3: 9 – 26.
8. Prakash O, Kumar A, Kumar P, Ajeet. Anticancer potential of plants and natural products: a review. *Am J Pharmacol Sci* 2013; 1: 104 – 15.
9. Seephonkai P. Indole alkaloids and biological activities of *Alstonia scholaris*. *Journal of Science and Technology Ubon Ratchathani University* 2012; 14: 54 – 65.
10. Luapattarakasem P. Role of natural products on cancer prevention and treatment. *Srinagarind Med J* 2005; 20: 180 – 9.
11. Chemnetbase.com. Dictionary of natural products [database on the Internet]. Boca Raton (FL): CRC Press; C2016 [cited 2016 Mar 14]. Available from: <http://dnp.chemnetbase.com/intro/index.jsp>
12. Pradip G, Vijay C, Priya S, Sujata L, Mahendra H, Harish L. Recent alkaloids from *Dalbergia sissoo* and various herbs as anticancer agents. *International Journal of Traditional System of Medicine* 2014; 1: 28 – 33.
13. Kabera JN, Semana E, Mussa AR, He X. Plant secondary metabolites: biosynthesis, classification, function and pharmacological properties. *J Pharm Pharmacol* 2014; 2: 377 – 92.
14. Lu JJ, Bao JL, Chen XP, Huang M, Wang YT. Alkaloids isolated from natural herbs as the anticancer agents. *Evidence-based complementary and Alternative Medicine* 2012; 2012. Doi: 10.1155/2012/485042.
15. Mohan K, Jeyachandran R, Deepa. Alkaloids as anticancer agents. *Ann Phytomed* 2012; 1: 46 – 53.
16. Aniszewski T. Alkaloids – secrets of life. *Alkaloids chemistry, biological significance, applications and ecological role* [monograph on the Internet]. Amsterdam: Elsevier; 2007

- [cited 2016 Mar 16] Available from: <http://rushim.ru/books/rastenia/alkaloids-secrets-of-life.pdf>
17. Li W, Shao Y, Hu L, Zhang X, Chen Y, Tong L, et al. BM6, a new semi-synthetic vinca alkaloid, exhibits its potent in vivo anti-tumor activities via its high binding affinity for tubulin and improved pharmacokinetic profiles. *Cancer Biol Ther* 2007; 6: 787 – 94.
 18. Wang YH, Morris-Natschke SL, Yang J, Niu HM, Long CL, Lee KH. Anticancer principles from medicinal Piper plants. *J Tradit Complement Med* 2014; 4: 8 – 16.
 19. Greenshields AL, Doucette CD, Sutton KM, Madera L, Annan H, Yaffe PB, et al. Piperine inhibits the growth and motility of triple-negative breast cancer cells. *Cancer Lett* 2015; 357: 129 – 40.
 20. Do MT, Kim HG, Choi JH, Khanal T, Park BH, Tran TP, et al. Antitumor efficacy of piperine in the treatment of human HER2-overexpressing breast cancer cells. *Food Chem* 2013; 141: 2591 – 9.
 21. Pradeep CR, Kuttan G. Piperine is a potent inhibitor of nuclear factor- κ B (NF- κ B), c-Fos, CREB, ATF-2 and proinflammatory cytokine gene expression in B16F-10 melanoma cells. *Int Immunopharmacol* 2004; 4: 1795 – 803.
 22. Li J, Sharkey CC, King MR. Piperlongumine and immune cytokine TRAIL synergize to promote tumor death. *Sci Rep* 2015; 5: 9987. Doi: 10.1038/srep09987.
 23. Kong EH, Kim YJ, Kim YJ, Cho HJ, Yu SN, Kim KY, et al. Piplartine induces caspase-mediated apoptosis in PC-3 human prostate cancer cells. *Oncol Rep* 2008; 20: 785 – 92.
 24. Makhov P, Golovine K, Teper E, Kutikov A, Mehrazin R, Corcoran A, et al. Piperlongumine promotes autophagy via inhibition of Akt/mTOR signalling and mediates cancer cell death. *Br J Cancer* 2014; 110: 899 – 907.
 25. Gong LH, Chen XX, Wang H, Jiang QW, Pan SS, Qiu JG, et al. Piperlongumine induces apoptosis and synergizes with cisplatin or paclitaxel in human ovarian cancer cells. *Oxid Med Cell Longev* 2014; 2014. Doi: 10.1155/2014/906804.
 26. Eom KS, Kim HJ, So HS, Park R, Kim TY. Berberine-induced apoptosis in human glioblastoma T98G cells is mediated by endoplasmic reticulum stress accompanying reactive oxygen species and mitochondrial dysfunction. *Biol Pharm Bull* 2010; 33: 1644 – 9.
 27. Park SH, Sung JH, Kim EJ, Chung N. Berberine induces apoptosis via ROS generation in PANC-1 and MIA-PaCa2 pancreatic cell lines. *Braz J Med Biol Res* 2015; 48: 111 – 9.
 28. Liu B, Wang G, Yang J, Pan X, Yang Z, Zang L. Berberine inhibits human hepatoma cell invasion without cytotoxicity in healthy hepa-tocytes. *PLoS ONE* 2011; 6: e21416.
 29. Ho YT, Yang JS, Li TC, Lin JJ, Lin JG, Lai KC, et al. Berberine suppresses in vitro migration and invasion of human SCC-4 tongue squamous cancer cells through the inhibitions of FAK, IKK, NF- κ B, u-PA and MMP-2 and -9. *Cancer Lett* 2009; 279: 155 – 62.
 30. Islam MM, Kumar GS. RNA-binding potential of protoberberine alkaloids: spectroscopic and calorimetric studies on the binding of berberine, palmatine, and coralyne to protonated RNA structures. *DNA Cell Biol* 2009; 28: 637 – 50.
 31. Li XL, Hu YJ, Wang H, Yu BQ, Yue HL. Molecular spectroscopy evidence of berberine binding to DNA: comparative binding and thermodynamic profile of intercalation. *Biomacromolecules* 2012; 13: 873 – 80.
 32. Sun Y, Xun K, Wang Y. A systematic review of the anticancer properties of berberine, a natural product from Chinese herbs. *Anticancer Drugs* 2009; 20: 757 – 69.
 33. De Stefano I, Raspaglio G, Zannoni GF, Travaglia D, Prisco MG, Mosca M, et al. Antiproliferative and antiangiogenic effects of the benzophenanthridine alkaloid sanguinarine in melanoma. *Biochem Pharmacol* 2009; 78: 1374 – 81.
 34. Jang BC, Park JG, Song DK, Baek WK, Yoo SK, Jung KH, et al. Sanguinarine induces apoptosis in A549 human lung cancer cells primarily via cellular glutathione depletion. *Toxicol In Vitro* 2009; 23: 281 – 7.
 35. Ahsan H, Reagan-Shaw S, Breur J, Ahmad N. Sanguinarine induces apoptosis of human pancreatic carcinoma AsPC-1 and BxPC-3 cells via modulations in Bcl-2 family proteins. *Cancer Lett* 2007; 249: 198 – 208.
 36. Debiton E, Madelmont JC, Legault J, Barthomeuf C. Sanguinarine-induced apoptosis is associated with an early and severe cellular glutathione depletion. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003; 51: 474 – 82.
 37. Chaturvedi MM, Kumar A, Darnay BG, Chainy GBN, Agarwal S, Aggarwal BB. Sanguinarine (pseudochelerythrine) is a potent inhibitor of NF- κ B activation, IKK α phosphorylation, and degradation. *J Biol Chem* 1997; 272: 30129 – 34.
 38. Sun M, Liu C, Nadiminty N, Lou W, Zhu Y, Yang J, et al. Inhibition of Stat3 activation by sanguinarine suppresses prostate cancer cell growth and invasion. *Prostate* 2012; 72: 82 – 9.

39. Hussain AR, Al-Jomah NA, Siraj AK, Manogaran P, Al-Hussein K, Abubaker J, et al. Sanguinarine-dependent induction of apoptosis in primary effusion lymphoma cells. *Cancer Res* 2007; 67: 3888 – 97.
40. Han Y, Zhang S, Wu J, Yu K, Zhang Y, Yin L, et al. Matrine induces apoptosis of human multiple myeloma cells via activation of the mitochondrial pathway. *Leuk Lymphoma* 2010; 51: 1337 – 46.
41. Liu Y, Xu Y, Ji W, Li X, Sun B, Gao Q, et al. Anti-tumor activities of matrine and oxymatrine: literature review. *Tumour Biol* 2014; 35: 5111 – 9.
42. Wu C, Sun X, Feng C, Liu X, Wang H, Feng F, et al. Proton-coupled organic cation antiporter contributes to the hepatic uptake of matrine. *J Pharm Sci* 2016; 105: 1301 – 6.
43. Zhang J, Li Y, Chen X, Liu T, Chen Y, He W, et al. Autophagy is involved in anticancer effects of matrine on SGC-7901 human gastric cancer cells. *Oncol Rep* 2011; 26: 115 – 24.
44. Liu T, Song Y, Chen H, Pan S, Sun X. Matrine inhibits proliferation and induces apoptosis of pancreatic cancer cells in vitro and in vivo. *Biol Pharm Bull* 2010; 33: 1740 – 5.
45. Zhang L, Wang T, Wen X, Wei Y, Peng X, Li H, et al. Effect of matrine on HeLa cell adhesion and migration. *Eur J Pharmacol* 2007; 563: 69 – 76.
46. Li Y, Zhang ZN, Zhao HM, Tong ZC, Yang J, Wang H, et al. Matrine inhibits the invasive properties of human osteosarcoma cells by downregulating the ERK-NF- κ B pathway. *Anticancer Drugs* 2014; 25: 1035 – 43.
47. Zhang JQ, Li YM, Liu T, He WT, Chen YT, Chen XH, et al. Antitumor effect of matrine in human hepatoma G2 cells by inducing apoptosis and autophagy. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 4281 – 90.
48. Kuo PL, Lin CC. Tetrandrine-induced cell cycle arrest and apoptosis in Hep G2 cells. *Life Sci* 2003; 73: 243 – 52.
49. Meng LH, Zhang H, Hayward L, Takemura H, Shao RG, Pommier Y. Tetrandrine induces early G1 arrest in human colon carcinoma cells by down-regulating the activity and inducing the degradation of G1-S-specific cyclin-dependent kinases and by inducing p53 and p21^{Cip1}. *Cancer Res* 2004; 64: 9086 – 92.
50. Oh SH, Lee BH. Induction of apoptosis in human hepatoblastoma cells by tetrandrine via caspase-dependent Bid cleavage and cytochrome c release. *Biochem Pharmacol* 2003; 66: 725 – 31.
51. Gao JL, Ji X, He TC, Zhang Q, He K, Zhao Y, et al. Tetrandrine suppresses cancer angiogenesis and metastasis in 4T1 tumor bearing mice. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; 2013. Doi: 10.1155/2013/265061.
52. Jang BC, Lim KJ, Paik JH, Cho JW, Baek WK, Suh MH, et al. Tetrandrine-induced apoptosis is mediated by activation of caspases and PKC- δ in U937 cells. *Biochem Pharmacol* 2004; 67: 1819 – 29.
53. Li X, Su B, Liu R, Wu D, He D. Tetrandrine induces apoptosis and triggers caspase cascade in human bladder cancer cells. *J Surg Res* 2011; 166: e45 – 51.
54. Hsiao WL, Liu L. The role of traditional Chinese herbal medicines in cancer therapy--from TCM theory to mechanistic insights. *Planta Med* 2010; 76: 1118 – 31.
55. Kumar S, Deepak P, Kumar S, Gautam PK, Acharya A. A benzophenanthridine alkaloid, chelerythrine induces apoptosis in vitro in Dalton's lymphoma. *J Can Res Ther* 2013; 9: 693 – 700.
56. Wan KF, Chan SL, Sukumaran SK, Lee MC, Yu VC. Chelerythrine induces apoptosis through a Bax/Bak-independent mitochondrial mechanism. *J Biol Chem* 2008; 283: 8423 – 33.
57. Noureini SK, Esmaili H. Multiple mechanisms of cell death induced by chelidonine in MCF-7 breast cancer cell line. *Chem Biol Interact* 2014; 223: 141 – 9.
58. Kim O, Hwangbo C, Kim J, Li DH, Min BS, Lee JH. Chelidonine suppresses migration and invasion of MDA-MB-231 cells by inhibiting formation of the integrin-linked kinase/PINCH/ α -parvin complex. *Mol Med Rep* 2015; 12: 2161 – 8.
59. Larsen AK, Grondard L, Couprie J, Desoize B, Comoe L, Jardillier JC, et al. The antileukemic alkaloid fagaronine is an inhibitor of DNA topoisomerases I and II. *Biochem Pharmacol* 1993; 46: 1403 – 12.
60. Liu J, Hu WX, He LF, Ye M, Li Y. Effects of lycorine on HL-60 cells via arresting cell cycle and inducing apoptosis. *FEBS Lett* 2004; 578: 245 – 50.
61. Liu XS, Jiang J, Jiao XY, Wu YE, Lin JH, Cai YM. Lycorine induces apoptosis and down-regulation of Mcl-1 in human leukemia cells. *Cancer Lett* 2009; 274: 16 – 24.
62. Li L, Dai HJ, Ye M, Wang SL, Xiao XJ, Zheng J, et al. Lycorine induces cell-cycle arrest in the G0/G1 phase in K562 cells via HDAC inhibition. *Cancer Cell Int* 2012; 12: 49.
63. Hu M, Peng S, He Y, Qin M, Cong X, Xing Y, et al. Lycorine

- is a novel inhibitor of the growth and metastasis of hormone-refractory prostate cancer. *Oncotarget* 2015; 6: 15348 – 61.
64. Liao J, Xu T, Zheng JX, Lin JM, Cai QY, Yu DB, et al. Nitidine chloride inhibits hepatocellular carcinoma cell growth in vivo through the suppression of the JAK1/STAT3 signaling pathway. *Int J Mol Med* 2013; 32: 79 – 84.
65. Kang M, Ou H, Wang R, Liu W, Tang A. The effect of nitidine chloride on the proliferation and apoptosis of nasopharyngeal carcinoma cells. *J BUON* 2014; 19: 130 – 6.
66. Chen J, Wang J, Lin L, He L, Wu Y, Zhang L, et al. Inhibition of STAT3 signaling pathway by nitidine chloride suppressed the angiogenesis and growth of human gastric cancer. *Mol Cancer Ther* 2012; 11: 277 – 87.
67. Lin J, Shen A, Chen H, Liao J, Xu T, Liu L, et al. Nitidine chloride inhibits hepatic cancer growth via modulation of multiple signaling pathways. *BMC Cancer* 2014; 14: 729.
68. Zhang PP, Wang PQ, Qiao CP, Zhang Q, Zhang JP, Chen F, et al. Differentiation therapy of hepatocellular carcinoma by inhibiting the activity of AKT/GSK-3 β / β -catenin axis and TGF- β induced EMT with sophocarpine. *Cancer Lett* 2016; 376: 95 – 103.