The Journal of Chulabhorn Royal Academy
eISSN : 3027-7418 (Online)

Academic article

# ฤทธิ์ของสารกลุ่มอัลคาลอยด์ต่อการตายของเซลล์มะเร็งผ่านกลไกการเหนี่ยวนำความเครียดเอนโดพลาสมิก เรติคูลัม
# Alkaloids Exert Anti-Cancer Effects Through Induction of ER Stress Pathways

**อังคณา วงษ์สกุล[1]*, เชิดศักดิ์ บุญยง[2]**
**Angkana Wongsakul[1]*, Cherdsak Boonyong[2]**

*[1]คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอีสเทิร์นเอเชีย*
*[2]คณะวิทยาศาสตร์ หมวดวิชาเภสัชวิทยา ภาควิชาวิทยาศาสตร์การแพทย์ มหาวิทยาลัยรังสิต*
*[1]School of Pharmacy Eastern Asia University*
*[2]Department of Medical Sciences, Faculty of Science, Pharmacology and Toxicology Unit, Rangsit University*

*Corresponding author, e-mail : angkanaw@eau.ac.th

Received: 27 August 2024 ; Revised: 1 May 2025 ; Accepted: 16 June 2025

**บทคัดย่อ**

สารกลุ่มอัลคาลอยด์เป็นสารที่สกัดได้จากธรรมชาติพบในพืชหลายชนิด และเป็นสารสำคัญที่พบในยาที่มีสรรพคุณต้านการอักเสบ ระงับปวด แก้ไอ ลดความดันโลหิต และยังมีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ มีฤทธิ์ต้านมะเร็ง ได้แก่ มะเร็งปอด มะเร็งเต้านม มะเร็งต่อมลูกหมาก เป็นต้น ปัจจุบันเซลล์มะเร็งมีกลไกในการอยู่รอดและหลีกหนีจากยาเคมีบำบัด เช่น การเพิ่มการแบ่งตัวของเซลล์ การกระตุ้นการซ่อมแซมดีเอนเอและป้องกันโปรแกรมการตายของเซลล์ ซึ่งทำให้การรักษามะเร็งด้วยยาเคมีบำบัดล้มเหลว ดังนั้นนักวิจัยจึงได้ศึกษาและหากลไกต่าง ๆ เพื่อยับยั้งการเกิดมะเร็งหรือฆ่าเซลล์มะเร็ง อีกทั้งลดผลข้างเคียงจากการใช้ยาเคมีบำบัด ในบทความนี้จะกล่าวถึงฤทธิ์ของสารสกัดกลุ่มอัลคาลอยด์ที่สามารถยับยั้งการเกิดมะเร็งหรือฆ่าเซลล์มะเร็งได้ โดยผ่านกลไกในระดับโมเลกุลของการเหนี่ยวนำให้เซลล์มะเร็งเกิดภาวะความเครียดเอนโดพลาสมิก เรติคูลัม จากการกระตุ้นวิถีสัญญาณ 3 วิถี คือ การกระตุ้นวิถีสัญญาณของ PERK การกระตุ้นวิถีสัญญาณของ IRE-1$\alpha$ และการกระตุ้นวิถีสัญญาณของ ATF-6 ซึ่งจะนำไปสู่การตายของเซลล์แบบอะพอพโทซิส ซึ่งจากกลไกในระดับโมเลกุลของสารสกัดกลุ่มอัลคาลอยด์ต่อเซลล์มะเร็ง จะเห็นได้ว่าสารสกัดกลุ่มอัลคาลอยด์มีศักยภาพในการป้องกันและฆ่าเซลล์มะเร็งโดยผ่านกลไกการกระตุ้นวิถีสัญญาณของ PERK, IRE-1$\alpha$ และ ATF-6 ได้ ซึ่งน่าจะเป็นประโยชน์ในงานวิจัย แต่อย่างไรก็ตามการนำสารสกัดกลุ่มอัลคาลอยด์มาพัฒนาเป็นยาเพื่อใช้กับโรคมะเร็งนั้น คงจะต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมในระดับคลินิคต่อไป

**คำสำคัญ:** อัลคาลอยด์, ความเครียดเอนโดพลาสมิก เรติคูลัม, ฤทธิ์ในการต้านมะเร็ง, อะพอพโทซิส

**Abstract**

Alkaloids are natural compounds found in various plants and are important constituents of anti-inflammatory, analgesic, antitussive, antihypertensive, antioxidant, and anticancer properties such as lung, breast, and prostate cancer. Currently, cancer cells have developed survival mechanisms to escape chemotherapy, such as increased cell proliferation, activation of DNA repair, and prevention of programmed cell death, which leads to chemotherapy failure. Therefore, researchers have been studying and investigating mechanisms to inhibit cancer development or kill cancer cells, while also reducing the side effects of chemotherapy.


© Chulabhorn Royal Academy. Terms and conditions of Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY NC ND 4.0) apply

This short review discusses the anticancer potential of alkaloid extracts, which can inhibit cancer development or kill cancer through molecular mechanisms involving endoplasmic reticulum stress. This is triggered by the activation of three signaling pathways are the PERK pathway, the IRE-1$\alpha$ pathway, and the ATF-6 pathway, which lead to apoptosis cell death. Based on these molecular mechanisms of alkaloid extracts, it is evident that they have the potential to prevent and kill cancer cells through activation of the PERK, IRE-1$\alpha$, and ATF-6 signaling pathways, which could be beneficial for research. However, the development of alkaloid extracts into drugs for cancer treatment would require further clinical studies.

**Keywords:** alkaloids, endoplasmic reticulum stress, anticancer, apoptosis

**บทนำ**

มะเร็งเป็นโรคที่ทางการแพทย์หรือนักวิจัยให้ความสนใจและพยายามศึกษาหาวิธีการรักษาหรือหากลไกในการป้องกัน กำจัด และลดความเสี่ยงในการเกิดโรค เช่น การพัฒนาและเพิ่มประสิทธิภาพของยาเคมีบำบัด เป็นต้น แต่อย่างไรก็ตาม การให้ยาเคมีบำบัดมักจะเกิดผลข้างเคียงที่รุนแรงและยาอาจทำลายเซลล์ปกติได้ ซึ่งมีการศึกษามากมายที่พบว่าสารจากธรรมชาติหลายกลุ่ม มีฤทธิ์ในการยับยั้งและลดการเพิ่มจำนวนการเกิดมะเร็งได้ เช่น สารกลุ่ม Tocotrienols, Flavonoids, Polyphenol และ Alkaloids[1,2] โดยเฉพาะสารกลุ่ม Alkaloids ซึ่งเป็นสารที่มีฤทธิ์เป็นด่าง มีรสขม มีอะตอมของไนโตรเจนในโมเลกุล และเป็นสารที่มักนำมาใช้เป็นยารักษาทางการแพทย์ เช่น Morphine, Atropine, Codeine เป็นต้น นอกจากนี้สารอัลคาลอยด์ยังพบได้ในสัตว์จุลินทรีย์บางชนิด และพบมากในพืชสมุนไพรพื้นบ้านตามส่วนต่าง ๆ เช่น ใบ ดอก ผล เมล็ด ราก และเปลือก[3] และมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาหลายระบบ เช่น ใช้ระงับการปวด ลดความดัน ควบคุมการเต้นของหัวใจ และใช้เพื่อต้านมะเร็ง[4] ปัจจุบันมีการศึกษากลไกการออกฤทธิ์ของสารกลุ่ม alkaloids และพบว่ามีกลไกหลายทาง ได้แก่ การรบกวนวงจรชีวิตของเซลล์ (cell cycle arrest), การทำให้เกิดความเสียหายและการเหนี่ยวนำให้เซลล์มีการตายแบบอะพอพโทซิส[5] และกลไกที่เกี่ยวข้องกับการเหนี่ยวนำกระบวนการตอบสนองต่อภาวะความเครียดเอนโดพลาสมิก เรติคูลัม (ER stress) ที่เกิดจากการสะสมของ unfolded protein ทั้งในหลอดทดลอง (In vitro) และในสัตว์ทดลอง (In vivo)

เอนโดพลาสมิก เรติคูลัม (Endoplasmic reticulum; ER) เป็นออร์แกเนลล์ที่มีความสำคัญในยูแคริโอต มีหน้าที่ควบคุมการม้วนพับโครงสร้างสามมิติของโปรตีนให้มีความเหมาะสม[6] ก่อนที่จะถูกส่งไปยังกอลจิ คอมเพล็กซ์ และในช่วงไม่กี่ปีที่ผ่านมา พบว่าการรบกวนกระบวนการม้วนพับโปรตีนนี้ จะส่งผลให้เกิดความเครียดเอนโดพลาสมิก เรติคูลัม ซึ่งมาจากการสะสมของโปรตีนที่มีการม้วนพับไม่ถูกต้อง (unfolded protein) โดยมีหลายรายงานวิจัยได้ทำการตรวจสอบและพบว่าการรบกวนนี้มีความเชื่อมโยงกับการเกิดโรคต่าง ๆ ได้แก่ โรคทางระบบประสาท โรคเบาหวาน โรคการอักเสบ โรคปอด และโดยเฉพาะโรคมะเร็ง[7] ปัจจุบันเซลล์มะเร็งมีกลไกที่หลากหลายในการหลบหลีกจากยาหรือจากการตายของเซลล์ และยังมีการกลายพันธุ์ในการที่จะอยู่รอดมากขึ้น แต่อย่างไรก็ตามยังคงมีหลายรายงานการศึกษาที่พบว่ามีกลไกระดับโมเลกุลหลายกลไกที่สามารถยับยั้งการเจริญหรือฆ่าเซลล์มะเร็งได้ เช่น ยับยั้งหรือเปลี่ยนแปลงวิถีสัญญาณของ Phosphatidylinositol 3-kinase/Protein kinase B (PI3K/Akt signaling pathway), Mitogen-activated protein kinase/Extracellular signal-regulated kinase (MAPK/ERK signaling) ซึ่งเป็นวิถีที่เกี่ยวข้องกับการเพิ่มจำนวนของเซลล์ การอยู่รอดของเซลล์ และการแพร่กระจายของเซลล์[8] โดยส่งผลให้มีการเหนี่ยวนำการตายของเซลล์แบบอะพอพโทซิสในมะเร็งหลายชนิด ได้แก่ มะเร็งเต้านม มะเร็งปากมดลูก มะเร็งปอด และมะเร็งต่อมลูกหมาก นอกจากนี้ยังมีกลไกที่เหนี่ยวนำให้เซลล์มะเร็งตายแบบอะพอพโทซิส โดยผ่านทางวิถีสัญญาณอื่น โดยเฉพาะการเหนี่ยวนำกระบวนการตอบสนองต่อภาวะความเครียดของเอนโดพลาสมิก เรติคูลัมในเซลล์มะเร็ง ซึ่งเอนโดพลาสมิก เรติคูลัม มีหน้าที่ในการควบคุมการม้วนพับโปรตีนให้อยู่ในรูปที่พร้อมทำงาน รักษาสมดุลของแคลเซียม และการสังเคราะห์ไขมัน[9] ในขั้นตอนการปรับแต่งหลังทรานสเลชัน (post-translation modification) มีรายงานการศึกษาพบว่าการเกิดภาวะขาดออกซิเจน (hypoxia) ภาวะเครียดออกซิเดชั่น (oxidative stress) น้ำตาลในเลือดต่ำ (hypoglycemia)และภาวะพร่องแคลเซียม สามารถทำลายโปรตีน ทำให้การม้วนพับโปรตีนผิดรูปและไม่สมบูรณ์ ส่งผลให้มีการสะสมของโปรตีนที่ผิดรูปในเอนโดพลาสมิก เรติคูลัม ซึ่งเรียกภาวะนี้ว่า ภาวะเครียดเอนโดพลาสมิก เรติคูลัม[10] ซึ่งหากมีการสะสมของโปรตีนเหล่านี้มากเกินไปจนเอนโดพลาสมิก เรติคูลัมไม่สามารถควบคุมได้ จะส่งผลให้เกิดการเหนี่ยวนำวิถีสัญญาณที่นำไปสู่การตายของเซลล์แบบอะพอพโทซิส

**1. ภาวะความเครียดเอนโดพลาสมิก เรติคูลัม (ER stress)**

ภาวะ Endoplasmic reticulum stress (ER stress) เป็นภาวะที่ส่งผลให้เกิดการกระตุ้นวิถีสัญญาณของโปรตีนรับสัญญาณ (sensor protein) 3 ชนิดที่บริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ของเอนโดพลาสมิก เรติคูลัม ได้แก่ Protein kinase R like ER kinase (PERK), inositol-requiring enzyme 1$\alpha$ (IRE-1$\alpha$) และ activating transcription factor 6 (ATF-6)[11] (รูปที่ 1) ซึ่งในภาวะปกติ โปรตีนเหล่านี้จะถูกควบคุมด้วยโปรตีนที่ชื่อว่า Immunoglobulin heavy-chain binding protein (Bip)

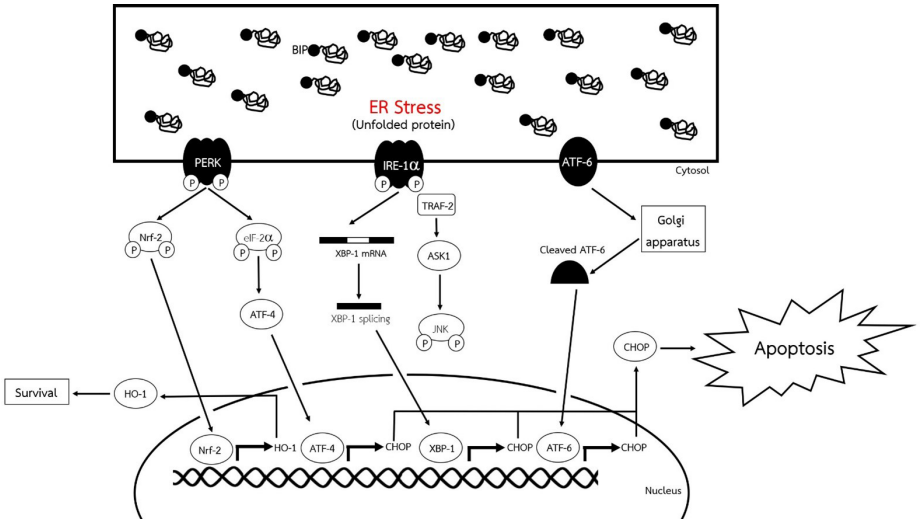
ให้อยู่ในรูปที่ไม่ทำงาน (inactive) Bip จัดเป็นโปรตีนในกลุ่มของ heat shock protein ทำหน้าที่คอยช่วยให้โปรตีนที่มีการม้วนพับที่ไม่ถูกต้อง หรือเสียสภาพ มีการพับตัวใหม่อีกครั้ง เพื่อให้โปรตีนอยู่ในสภาพเดิมและพร้อมใช้งาน แต่เมื่อเกิดภาวะมีการสะสมของโปรตีนที่ผิดรูป (Unfolded protein) ภายในเอนโดพลาสมิก เรติคูลัม จะส่งผลให้โปรตีน Bip ซึ่งเดิมจะจับกับ โปรตีน PERK, IRE-1$\alpha$ และ ATF-6 หลุดออก[12] จึงทำให้เกิดการกระตุ้นโปรตีนทั้ง 3 ชนิดและส่งสัญญาณภายในเซลล์ ดังนี้

**1.1 การกระตุ้นวิถีสัญญาณของ PERK (PERK signaling)**

เมื่อโปรตีน Bip หลุดออกจากโปรตีน PERK จะส่งผลให้เกิดการเข้าคู่ (homodimer) กันของโปรตีน PERK และเกิดกระบวนการ autophosphorylation (กระบวนการเติมหมู่ฟอสเฟตอัตโนมัติ) ให้กับโปรตีน PERK ตัวเองที่ตำแหน่งของกรดอะมิโนซีรีนและทรีโอนีน (Serine/Threonine kinase)[13] และจากรายงานการศึกษาพบว่าเมื่อโปรตีน PERK ถูกกระตุ้น จะมีบทบาทในการส่งสัญญาณต่อให้กับโปรตีนตัวอื่นภายในเซลล์ โดยจะไปกระตุ้นโปรตีนที่ชื่อว่า Eukaryotic translation initiation factor 2$\alpha$ (eIF-2$\alpha$) และไปกระตุ้นโปรตีนที่ชื่อว่า Nuclear factor erythroid 2-related factors 2 (Nrf-2) ด้วยการเติมหมู่ฟอสเฟต ซึ่งเมื่อกระตุ้น eIF-2$\alpha$ ให้อยู่ในรูปที่พร้อมจะทำงานนั้น eIF-2$\alpha$ จะไปกระตุ้นโปรตีนที่ชื่อว่า Activating transcription factor 4 (ATF-4) ซึ่งเป็นโปรตีนที่ทำหน้าที่เป็น transcription factor โดยสามารถเคลื่อนที่เข้าไปในนิวเคลียส และเข้าจับอย่างจำเพาะเจาะจงกับ DNA และกระตุ้นให้เกิดกระบวนการ transcription ซึ่งจะส่งผลให้เกิดการเหนี่ยวนำ การแสดงออกของโปรตีน CAAT/enhancer-binding protein-homologous protein (CHOP) ซึ่งเป็น marker protein ที่มีความสำคัญในการตอบสนองต่อภาวะ ER stress โดยมีบทบาทในการควบคุมการเพิ่มการแสดงออกของ pro-apoptotic protein (Bax) และลดการแสดงออกของ anti-apoptotic protein (Bcl-2) ซึ่งเป็นโปรตีนที่นำไปสู่วิถีสัญญาณของการตายของเซลล์แบบอะพอพโทซิส[14,15] (รูปที่ 1) ในขณะที่การกระตุ้นโปรตีน Nrf-2 ซึ่งเป็น Transcription factor นั้นจะส่งผลให้มีการเหนี่ยวนำการแสดงออกของโปรตีนที่ชื่อว่า Heme-oxygenase 1 (HO-1) ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการปกป้องเซลล์ (Cytoprotective protein) และนำไปสู่การเพิ่มการส่งสัญญาณผ่านวิถีที่เกี่ยวข้องกับการอยู่รอดของเซลล์ (Survival mechanism)[16] (รูปที่ 1)

**1.2 การกระตุ้นวิถีสัญญาณของ IRE-1$\alpha$ (IRE-1$\alpha$ signaling)**

เมื่อโปรตีน Bip หลุดออกจากโปรตีน IRE-1$\alpha$ ส่งผลให้เกิดการเข้าคู่ (homodimer) กันของโปรตีน IRE-1$\alpha$ และเกิดกระบวนการ autophosphorylation (การเติมหมู่ฟอสเฟต) และจากรายงานการศึกษาพบว่าเมื่อโปรตีน IRE-1$\alpha$ ถูกกระตุ้น จะมีบทบาทในการส่งสัญญาณต่อให้กับโปรตีนตัวอื่นภายในเซลล์ โดย IRE-1$\alpha$ จะทำหน้าที่ตัดสาย X-box binding protein 1 (XBP-1) mRNA ซึ่งทำให้ XBP-1 ที่เป็น transcription factor อยู่ในรูปพร้อมทำงาน เกิดการเคลื่อนที่เข้าในไปในนิวเคลียส และกระตุ้นให้เกิดการเหนี่ยวนำการแสดงออกของโปรตีน CHOP เพิ่มขึ้น ส่งผลให้มีการเพิ่มการแสดงออกของBaxและลดการแสดงออกของ Bcl-2 เช่นเดียวกับวิถีของ PERK และในขณะเดียวกันมีหลายการศึกษาพบว่าโปรตีน IRE-1$\alpha$ สามารถจะไปกระตุ้นวิถีของ c-Jun N-terminal kinase (JNK) ผ่านโปรตีน adaptor ที่ชื่อว่า TNF receptor associated factor 2 (TRAF2) และ Activation of apoptosis signal-regulating kinase 1 (ASK1) ซึ่งทำหน้าที่ในการเชื่อมต่อกับโปรตีน JNK ในการส่งสัญญาณ เมื่อโปรตีน JNK ถูกกระตุ้นจะส่งผลให้มีการเพิ่มการแสดงออกของ Bax และลดการแสดงออกของ Bcl-2 และนำไปสู่วิถีสัญญาณของการตายของเซลล์แบบอะพอพโทซิส[17,18] (รูปที่ 1)




**รูปที่ 1** แสดงไดอะแกรมวิถีสัญญาณของโปรตีน sensors ของ PERK, IRE-1$\alpha$ และ ATF-6 (ดัดแปลงจาก Sano and Reed, 2013)[19]

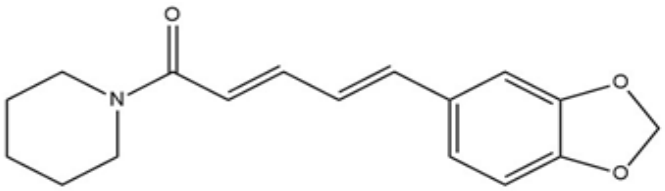
**1.3 การกระตุ้นวิถีสัญญาณของ ATF-6 (ATF-6 signaling)**

โปรตีน ATF-6 จะเป็นtranscription factor เมื่อโปรตีน Bip หลุดออกจาก ATF-6 จะส่งผลให้โปรตีน ATF-6 ที่อยู่ในรูปไม่ทำงานเคลื่อนที่ไปที่กอลจิแอพพาราตัส (Golgi apparatus) และถูกตัดด้วยเอนไซม์ proteases ทำให้ ATF-6 อยู่ในรูปที่พร้อมทำงานจึงจะเคลื่อนที่เข้าไปในนิวเคลียส และทำให้เกิดการเหนี่ยวนำการแสดงออกของโปรตีน CHOP และควบคุมการแสดงออกของโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับวิถีสัญญาณของและจากรายงานการศึกษาวิจัยในเซลล์มะเร็งหลาย ๆ ชนิด พบว่าการกระตุ้นทั้ง 3 วิถีสัญญาณที่เกิดจากการกระตุ้นของภาวะ ER stress จะส่งผลทำให้นำไปสู่การตายของเซลล์แบบอะพอพโทซิสได้ ซึ่งอาจจะเป็นกลไกหนึ่งที่จะฆ่าเซลล์มะเร็งได้ และนอกจากนี้ในการศึกษาสารธรรมชาติโดยเฉพาะสารอัลคาลอยด์หลาย ๆ ชนิด ก็พบว่ามีกลไกในการเหนี่ยวนำภาวะ ER stress ได้ด้วยเช่นกัน ซึ่งสารอัลคาลอยด์เป็นสารเมแทบอไลท์ทุติยภูมิ ที่มักพบในพืชหลากหลายชนิด ส่วนใหญ่มักนำมาพัฒนาเป็นยาและใช้ในการรักษาโรค[20] มีรายงานการศึกษามากมายที่ได้พิสูจน์ถึงประสิทธิภาพของสารอัลคาลอยด์ในการเป็นสารต้านมะเร็งว่ามีกลไกการออกฤทธิ์ในระดับโมเลกุลได้หลายกลไก[21] ซึ่งในบทความนี้จะขอยกตัวอย่างสารกลุ่มอัลคาลอยด์ที่สามารถฆ่าเซลล์มะเร็งได้ โดยผ่านวิถีสัญญาณของ ER stress

**2. สารกลุ่มอัลคาลอยด์ที่มีผลต่อการเหนี่ยวนำการเกิด ER stress**

**2.1 Piperine (Piperidine alkaloids)**

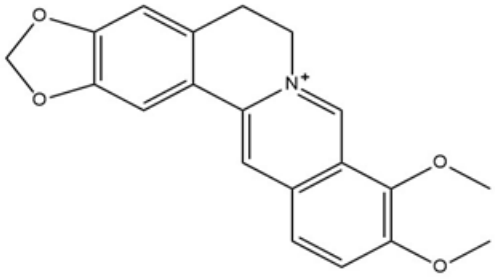
ซึ่งเป็นอัลคาลอยด์ที่พบได้ในพืชตระกูลพริกไทย มีชื่อทางวิทยาศาสตร์ว่า *Piper nigrum L.* และอยู่วงศ์ Piperaceae[22] มีสูตรโมเลกุล คือ C17H19NO3 (MW: 285.34) (รูปที่ 2) โครงสร้างมีลักษณะเป็นวงแหวน Piperidine เชื่อมต่อกับโครงสร้าง Aromatic ring (วงเบนซีน) สำหรับสมุนไพรไทยสาร Piperine สามารถพบในพืชหลายชนิด เช่น พริกไทยดำ, พริกไทยขาว, ดีปลี, สะค้าน, ชะพลูป่า เป็นต้น[23] และในตำรับยาไทยโบราณมักนำเมล็ดใช้ลดอาการท้องอืด แน่นจุกเสียด ขับลมในลำไส้ ขับเหงื่อ บำรุงธาตุ มีรายงานการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าสารสกัด Piperine สามารถเพิ่มการตายของเซลล์มะเร็ง ลดการแบ่งเซลล์ เหนี่ยวนำให้เซลล์เกิดความเครียดออกซิเดชั่น (Oxidative stress) ในเซลล์มะเร็งหลายชนิด เช่น มะเร็งลำไส้ (HCT-116) มะเร็งปอด (A549) มะเร็งเต้านม (MCF-7) และในสัตว์ทดลอง เช่น มะเร็งเต้านมในหนูถีบจักรเพศเมีย พันธุ์ BALB/C เป็นต้น[24-26] ที่สำคัญยังมีหลายการศึกษาที่พบว่าสารบริสุทธิ์ Piperine มีกลไกในการฆ่าหรือลดความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งที่เกี่ยวข้องกับ ER stress โดยเหนี่ยวนำการเกิด ER stress ผ่านการเพิ่มการแสดงออกของ Bip, IRE-1$\alpha$ และ CHOP ในระดับโปรตีน และส่งผลให้เซลล์ตายแบบอะพอพโทซิสในเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ (HT-29) และในเซลล์ NRK-52E (Rat renal proximal tubular cell line) อีกด้วย[27]



**รูปที่ 2** โครงสร้างทางเคมีของ Piperine

**2.2 Berberine (Isoquinoline alkaloid)**

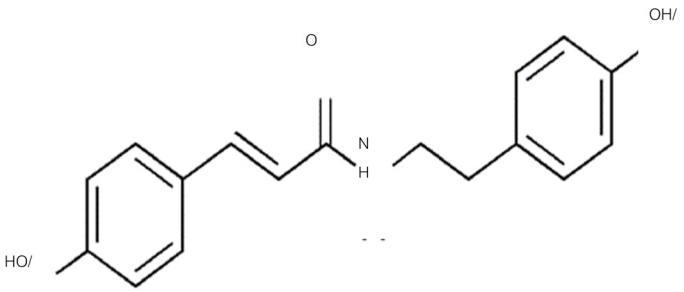
เป็นอัลคาลอยด์ที่อยู่ในตระกูล Berberidaceae วงศ์ Berberis มีสูตรโมเลกุล $C_{20}H_{18}NO_4^+$ (มีประจุบวก เนื่องจากเป็นเกลือของเบอร์เบอรีน) (MW: ~336.36) (รูปที่ 3) ถูกแยกได้จาก Rhizoma coptidis แถบเอเชียมักนำส่วนของลำต้น เปลือกและรากมาเป็นส่วนสำคัญในยาจีนโบราณ มีรายงานการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าสาร berberine มีฤทธิ์ต้านการอักเสบ ลดไขมัน เบาหวาน ต้านเชื้อแบคทีเรีย ไวรัส เชื้อรา นอกจากนี้ยังไวต่อรังสีและต้านมะเร็งได้[28] โดยพบว่ามีกลไกยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็ง (cells proliferation), หยุดวงจรชีวิตของเซลล์ (ระยะ G1, G2) และเหนี่ยวนำให้เซลล์ตายแบบอะพอพโทซิส[29] นอกจากนี้ยังพบว่า berberine สามารถเหนี่ยวนำวิถีสัญญาณของ ER stress ผ่านโปรตีน sensor PERK จึงส่งผลให้มีการส่งสัญญาณต่อไปให้กับโปรตีน eIF-2$\alpha$ และโปรตีน CHOP เพิ่มขึ้นในระดับโปรตีน ทำให้เซลล์ตายแบบอะพอพโทซิส ในเซลล์มะเร็งในสมอง (Human glioblastoma T98G cells)[30]



**รูปที่ 3** โครงสร้างทางเคมีของ Barberine

**2.3 N-*trans-p*-coumaroyltyramine (Alkaloids)**

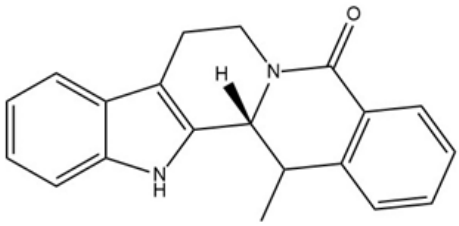
สารบริสุทธิ์ N-*trans-p*-coumaroyltyramine (TCT) ซึ่งเป็นอัลคาลอยด์ที่พบบริเวณลำต้นและผลของเถาสะค้าน มีชื่อวิทยาศาสตร์ว่า *Piper wallichii (Miq.) Hand.-Mazz* อยู่ในตระกูลเดียวกับพริกไทย (family Piperaceae) มีสูตรโมเลกุล $C_{17}H_{17}NO_3$ (MW: 283.3) โครงสร้างประกอบด้วยกรดพาราคูมาริก มีโครงสร้างของฟีนิลเอทิลามีนเชื่อมกันผ่านพันธะเอไมด์ (รูปที่ 4) สำหรับประเทศไทยเถาสะค้านมักเป็นหนึ่งในสมุนไพรที่อยู่ในตำรับยาเบญจกูล มีลักษณะเป็นเถาแห้งสีน้ำตาล มีกลิ่นหอมเฉพาะและมีรสเผ็ดร้อน นำมาใช้ในการรักษาโรคทางเดินอาหาร ลดการอักเสบ ลดปวด[31, 32] เมื่อเร็วๆ นี้ได้พบว่าสาร TCT มีฤทธิ์ฆ่าเซลล์มะเร็งได้เมื่อมีการให้ร่วมกับกลุ่มยา Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) ได้แก่ อินโดวเมทาซินและไดโคลฟีแนค ผลการศึกษาพบว่าสาร TCT ส่งผลเพิ่มความเป็นพิษเฉพาะยาอินโดวเมทาซินเท่านั้น โดยเหนี่ยวนำให้เกิด ER stress ด้วยกลไกยับยั้ง p-Nrf-2/HO-1 โปรตีน ซึ่งเป็นโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการอยู่รอดของเซลล์ ผ่านวิถีสัญญาณของโปรตีน PERK/eIF-2$\alpha$ /ATF-4/CHOP และส่งผลให้มีการส่งสัญญาณต่อให้กับโปรตีน eIF2$\alpha$, ATF4 และ CHOP เพิ่มมากขึ้นให้เซลล์ตายแบบอะพอพโทซิสในเซลล์มะเร็งเต้านม MCF-7/cells[33]




**รูปที่ 4** โครงสร้างทางเคมีของ N-*trans*-p-coumaroyltyramine

**2.4 Evodiamine (Quinolone alkaloid)**

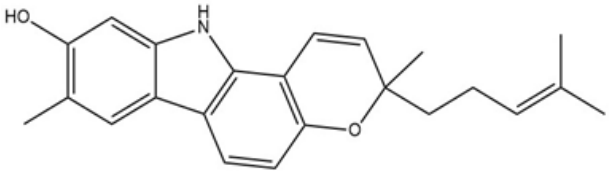
สาร Evodiamine มีสูตรโมเลกุล คือ $C_{19}H_{19}NO$ (MW: 303.36) มีลักษณะเป็นวงเบนซีนเชื่อมกับวงที่มีไนโตรเจน มีหมู่ฟีนิลและหมู่เมทอกซีติดกับโครงสร้าง (รูปที่ 5) เป็นสารออกฤทธิ์กลุ่มอัลคาลอยด์ที่มาจากพืชสมุนไพรแผนโบราณหลายชนิด เช่น สารสกัดของพืช *E. rutaecarpa* (วงศ์ Rutaceae), รากของ *Zanthoxylum budrunga* และมาจากสมุนไพรจีน (*Evodia rutaecarpa*) มีฤทธิ์ลดความวิตกกังวล ต้านการอักเสบ ต้านการแพ้ และต้านมะเร็ง[34] จากการศึกษาพบว่าสาร Evodiamine สามารถเหนี่ยวนำ ER stress ผ่านการกระตุ้นวิถีสัญญาณของ โปรตีน sensor IRE-1$\alpha$, TRAF-2, ASK1 และ JNK ส่งผลให้มีการส่งสัญญาณไปตุ้นให้โปรตีน Bax เพิ่มขึ้นและโปรตีน BcL-2 ลดลง นำไปสู่การตายของเซลล์แบบอะพอพโทซิสในเซลล์มะเร็งปอดชนิดที่ไม่ใช่เซลล์เล็ก (Non-small cell lung carcinoma (NSCLC))[35]



**รูปที่ 5** โครงสร้างทางเคมีของ Evodiamine

**2.5 Isomahanine (Carbazole alkaloid)**

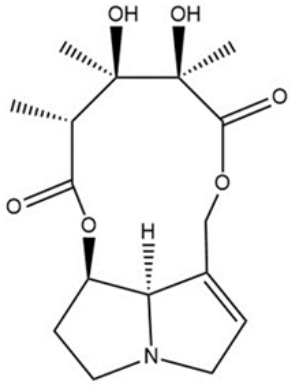
เป็นสารอัลคาลอยด์ มีสูตรโมเลกุล คือ $C_{23}H_{25}NO_2$ (MW: 347.4) มีโครงสร้างเป็นวง Tricyclic มีไนโตรเจนหนึ่งอะตอม (รูปที่ 6) ที่พบในต้นหอมแขก โดยมีชื่อวิทยาศาสตร์ว่า *Murraya koenigii* เป็นพืชในสกุล Murraya และอยู่ในวงศ์ Rutaceae จากการศึกษาพบว่าสาร Isomahanine สามารถเหนี่ยวนำ ER stress โดยผ่านการกระตุ้นวิถีสัญญาณของโปรตีน Sensor PERK และ CHOP ส่งผลให้เซลล์ตายแบบอะพอพโทซิส ในเซลล์มะเร็งช่องปากชนิดสแควมัส (Human OSCC CLS-354/DX cells; oral squamous carcinoma cell line) ที่มีการแสดงออกของโปรตีนขนส่งยาออกนอกเซลล์ MRP1[36]



**รูปที่ 6** โครงสร้างทางเคมีของ Isomahanine

**2.6 Monocrotaline (Pyrrolizidine alkaloid)**

เป็นอัลคาลอยด์ที่เป็นพิษมีชื่อวิทยาศาสตร์ว่า *Crotalaria novae-hollandiae* อยู่ในวงศ์เดียวกับพืชตระกูลถั่ว (Fabaceae) (รูปที่ 7) เช่น ถั่วลิสง จากรายงานการศึกษาของสาร Monocrotaline พบว่ามีฤทธิ์ในการฆ่าเซลล์มะเร็ง โดยทำให้เซลล์เกิดการตายแบบอะพอพโทซิสจากการเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะ ER stress ผ่านการกระตุ้นวิถีสัญญาณของโปรตีน Sensor ทั้ง 3 ชนิด คือ PERK, IRE-1$\alpha$ และ ATF-6 เกิดการส่งสัญญาณให้กับโปรตีน CHOP ซึ่งเป็นโปรตีนที่ควบคุมสัดส่วนของโปรตีน Bax และ BcL-2 ในเซลล์ตับที่แยกได้จากหนู rat (Primary rat hepatocytes)[37]



**รูปที่ 7** โครงสร้างทางเคมีของ Monocrotaline

จากการศึกษาสารกลุ่มอัลคาลอยด์ขั้นต้นทั้งหมดจะเห็นได้ว่า สารอัลคาลอยด์ที่มาจากพืชแต่ละชนิดนั้นมีความสามารถในการฆ่าเซลล์มะเร็งได้หลายชนิด และกลไกส่วนใหญ่นั้นสุดท้ายจะทำให้เซลล์เกิดการตายแบบอะพอพโทซิส ที่มาจากกลไกที่เกี่ยวข้องกับการเหนี่ยวนำให้เซลล์เกิดภาวะเครียดเอนโดพลาสมิก เรติคูลัม แต่อย่างไรก็ตาม สารในกลุ่มอัลคาลอยด์นั้นยังมีอีกมากมายหลายชนิดที่ยังไม่มีการศึกษา หรือบางชนิดคงต้องนำมาศึกษาเพิ่มเติมในแง่ของกลไกที่ทำให้เกิดการตายหรือกลไกที่สามารถฆ่าเซลล์มะเร็ง เพื่อนำไปสู่การพัฒนาการรักษามะเร็งต่อในอนาคตได้

**บทสรุป**

ปัจจุบันโรคมะเร็งยังถือว่าเป็นโรคที่ทำให้เกิดการเสียชีวิตของคนในโลกมากเป็นอันดับต้น ๆ ถึงแม้ว่าในวงการการแพทย์จะมีความก้าวหน้า และมีการวิจัยที่ช่วยยับยั้งเซลล์มะเร็งได้ แต่เซลล์มะเร็งก็มีวิวัฒนาการในการปรับตัว มีการหลีกหนีจากยาเคมีบำบัดเพื่อให้มีการอยู่รอดมากขึ้น อย่างไรก็ตาม จากกลไกที่ทำให้เซลล์ตายแบบอะพอพโทซิส โดยเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะ ER stress ผ่านการกระตุ้นวิถีสัญญาณของโปรตีน sensor ทั้ง 3 ชนิด คือ PERK, IRE-1$\alpha$ และ ATF-6 ของตัวอย่างสารอัลคาลอยด์ชนิดต่าง ๆ จะเห็นได้ว่าไม่ว่าจะเป็นมะเร็งชนิดใด เมื่อถูกเหนี่ยวนำด้วยกลไกนี้แล้วจะส่งผลทำให้เซลล์มะเร็งตายได้เช่นกัน ซึ่งถือว่าเป็นกลไกเป้าหมายหนึ่งที่น่าสนใจในการศึกษากลไกของสารกลุ่มอัลคาลอยด์ชนิดอื่น ๆ ต่อไป เพื่อนำไปเป็นแนวทางหรือหรือความรู้ในการพัฒนายาต้านมะเร็งได้

**เอกสารอ้างอิง**


1. Liu H, Yang J, Li L, Shi W, Yuan X, Wu L. The Natural occuring compounds targeting endoplasmic reticulum stress. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2016;2016 (1) doi. 10.1155/2016/7831282.
2. Ullah R, Nadeem M, Khalique A, Imran M, Mehmood S, Javid A, et al. Nutritional and therapeutic perspectives of Chia (Salvia hispanica L.) : a review. *J Food Sci Technol.* 2016;53(4):1750-1758. doi:10.1007/s13197-015-1967-0.
3. Heinrich M, Mah J, Amirkia V. Alkaloids used as medicines: Structural phytochemistry meets biodiversity—an update and forward look. *Molecules.* 2021;26(7):1836. doi. 10.3390/molecules26071836.
4. Kurek J. Introductory chapter: Alkaloids-their importance in nature and for human life In *Alkaloids - Their Importance in Nature and Human Life.* IntechOpen; 2019.
5. Habil Z, Toumieh G, Fatfat M, Rahal O, Gali-Muhtasib H. Emerging cytotoxic alkaloids in the battle against cancer: Overview of molecular mechanisms. *Molecules.* 2017; 22(2):250. doi:10.3390/molecules22020250.
6. Pandey S, Patil S, Ballav N, Basu S. Spatial targeting of Bcl-2 on endoplasmic reticulum and mitochondria in cancer cells by lipid nanoparticles. *J Mater Chem B Mater Biol Med.* 2020;8(19):4259-4266. doi: 10.1039/d0tb00408a.
7. Fu X, Cui J, Meng X, et al. Endoplasmic reticulum stress cell death and tumor: Association between endoplasmic reticulum stress and the apoptosis pathway in tumors (Review). *Oncol Rep.* 2021;45(3):801-808. doi: 10.3892/or.2021.7933.
8. He X, Xu C. Immune checkpoint signaling and cancer immunotherapy. *Cell Res.* 2020;30(8):660-669. doi:10.1038/s41422-020-0343-4.
9. Mao J, Hu Y, Ruan L, Ji Y, Lou Z. Role of endoplasmic reticulum stress in depression (Review). *Mol Med Rep.* 2019;20(6):4774-4780. doi: 10.3892/mmr.2019.10789.
10. Hetz C, Papa FR. The unfolded protein response and cell fate control. *Mol Cell.* 2018;69(2): 169-181. doi:10.1016/j.molcel.2017.06.017.
11. Almanza A, Carlesso A, Chintha C, et al. Endoplasmic reticulum stress signalling-from basic mechanisms to clinical applications. *FEBS J.* 2019;286(2):241-278. doi:10.1111/febs.14608.
12. Alfaro-Valdés HM, Burgos-Bravo F, Casanova-Morales N, Quiroga-Roger D, Wilson CA. Mechanical properties of BiP, the master regulator of the endoplasmic reticulum. *InEndoplasmic Reticulum.* Published online 2018.
13. Liu E, Liang T, Wang X, Ban S, Han L, Li Q. Apoptosis induced by farrerol in human gastric cancer SGC-7901 cells through the mitochondrial-mediated pathway. Eur J Cancer Prev. 2015;24(5):365-372. doi:10.1097/cej.0000000000000104.
14. Hu H, Tian M, Ding C, Yu S. The C/EBP

homologous protein (CHOP) transcription factor functions in endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis and microbial infection. *Front Immunol.* 2018;9:3083. doi:10.3389/fimmu.2018.03083.

15. Zhang Z, Zhang L, Zhou L, Lei Y, Zhang Y, Huang C. Redox signaling and unfolded protein response coordinate cell fate decisions under ER stress. *Redox Biol.* 2019;25(101047):101047. doi: 10.1016/ j.redox.2018.11.005.
16. Zhang Qiang ZQ, Caie W, Sun Yujun WC, Tingting L, Gongjian F. Cytoprotective effect of morchella esculenta protein hydrolysate and its derivative against H2O2-induced oxidative stress. *PJFNS*. 2019;69(3):255-265.
17. Li A, Song NJ, Riesenberg BP, Li Z. The emerging roles of endoplasmic reticulum stress in balancing immunity and tolerance in health and diseases: Mechanisms and opportunities. *Front Immunol*. 2019;10:3154. doi: 10.3389/ fimmu.2019.03154.
18. Fu X, Cui J, Meng X, et al. Endoplasmic reticulum stress, cell death and tumor: Association between endoplasmic reticulum stress and the apoptosis pathway in tumors (Review). *Oncol Rep*. 2021;45(3):801-808. doi:10.3892/or.2021.7933.
19. Sano R, Reed JC. ER stress-induced cell death mechanisms. *Biochim Biophys Acta*. 2018;1833 (12): 3460-3470. doi:10.1016/j.bbamcr.2013.06.028.
20. A. Hussein R, A. El-Anssary A. Plants secondary metabolites: The key drivers of the pharmacological actions of medicinal plants. In: *Herbal Medicine.* IntechOpen; 2019.
21. Khan H, Alam W, Alsharif KF, Aschner M, Pervez S, Saso L. Alkaloids and colon cancer: Molecular mechanisms and therapeutic implications for cell cycle arrest. *Molecules.* 2022;27(3):920. doi:10.3390/molecules27030920.
22. Schnabel A, Athmer B, Manke K, Schumacher F, Cotinguiba F, Vogt T. Identification and characterization of piperine synthase from black pepper, Piper nigrum L. *Commun Biol.* 2021;4(1):445. doi:10.1038/s42003-021-01967-9.
23. Zhang C, Zhao J, Famous E, Pan S, Peng X, Tian J. Antioxidant, hepatoprotective and antifungal activities of black pepper (Piper nigrum L.) essential oil. *Food Chem*. 2021;346(128845): 128845. doi:10.1016/j.foodchem.2020.128845.
24. Turrini E, Sestili P, Fimognari C. Overview of the anticancer potential of the "king of spices" Piper nigrum and its main constituent piperine. *Toxins (Basel)*. 2020;12(12):747. doi: 10.3390/ toxins12120747.
25. Prashant A, Rangaswamy C, Yadav AK, Reddy V, Sowmya MN, Madhunapantula S. In vitro anticancer activity of ethanolic extracts of Piper nigrum against colorectal carcinoma cell lines. *Int J Appl Basic Med Res*. 2017;7(1): 67-72. doi: 10.4103/2229-516X.198531.
26. Tammina SK, Mandal BK, Ranjan S, Dasgupta N. Cytotoxicity study of Piper nigrum seed mediated synthesized SnO2 nanoparticles towards colorectal (HCT116) and lung cancer (A549) cell lines. *J Photochem Photobiol B.* 2017;166: 158-168. doi:10.1016/j.jphotobiol.2016.11.017.
27. Yaffe PB, Power Coombs MR, Doucette CD, Walsh M, Hoskin DW. Piperine, an alkaloid from black pepper, inhibits growth of human colon cancer cells via G1 arrest and apoptosis triggered by endoplasmic reticulum stress: PIPERINE INHIBITS COLON CANCER CELL GROWTH. *Mol Carcinog*. 2015;54(10): 1070-1085. doi:10.1002/mc.22176.
28. Li J, Liu F, Jiang S, et al. Berberine hydrochloride inhibits cell proliferation and promotes apoptosis of non-small cell lung cancer via the suppression of the MMP2 and Bcl-2/Bax signaling pathways. *Oncol Lett*. 2018;15(5):7409-7414. doi: 10.3892/ol. 2018.8249.
29. Liu L, Fan J, Ai G, et al. Berberine in combination with cisplatin induces necroptosis and apoptosis in ovarian cancer cells. *Biol Res*. 2019;52(1):37. doi:10.1186/s40659-019-0243-6.
30. 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(10):1644-1649. doi:10.1248/bpb.33.1644.
31. Salehi B, Zakaria ZA, Gyawali R, et al. Piper species: A comprehensive review on their phytochemistry,

biological activities and applications. *Molecules*. 2019;24(7):1364. doi:10.3390/molecules24071364.
32. Daorueang D. Antioxidant activity and effect of SA-khan (Piper, Piperaceae) on the normal human proximal tubular epithelial cell line. Published online 2020. doi:10.14456/NUJST.2020.34.
33. Wongsakul A, Lertnitikul N, Suttisri R, Jianmongkol S. N-trans-p-coumaroyltyramine enhances indomethacin-and diclofenac-induced apoptosis through endoplasmic reticulum stress-dependent mechanism in MCF-7 cells. *Anticancer Res*. 2022; 42(4):1833-1844. doi:10.21873/anticanres.15659.
34. Liao W, Zhang L, Chen X, et al. Targeting cancer stem cells and signalling pathways through phytochemicals: A promising approach against colorectal cancer. *Phytomedicine*. 2023; 108 (154524):154524. doi:10.1016/j.phymed.2022. 154524.
35. Li Y, Wang Y, Wang X, et al. Evodiamine suppresses the progression of non-small cell lung carcinoma via endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis pathway in vivo and in vitro. *Int J immunopathol Pharmacol*. 2022;36:394632 0221086079.
36. Utaipan T, Athipornchai A, Suksamram A, Chunsrivirot S, Chunglok W. Isomahanine induces endoplasmic reticulum stress and simultaneously triggers p38 MAPK-mediated apoptosis and autophagy in multidrug-resistant human oral squamous cell carcinoma cells. *Oncol Rep*. 2017;37(2):1243-1252. doi:10.3892/or.2017.5352.
37. Guo Y, Yang C, Guo R, et al. CHOP regulates endoplasmic reticulum stress-mediated hepatoxicity induced by monocrotaline. *Front Pharmacol*. 2021;12:685895. doi:10.3389/ fphar.2021.685895.

**การอ้างอิง**

อังคณา วงษ์สกุล และ เชิดศักดิ์ บุญยง. ฤทธิ์ของสารกลุ่มอัลคาลอยด์ต่อการตายของเซลล์มะเร็งผ่านกลไกการเหนี่ยวนำความเครียดเอนโดพลาสมิก เรติคูลัม. *วารสารวิชาการราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์*. 2568; 7(2): 222-230. https://he02.tci-thaijo.org/index.php/jcra/article/view/270799.

Angkana Wongsakul, Cherdsak Boonyong. Alkaloids Exert Anti-Cancer Effects Through Induction of ER Stress Pathways. *J Chulabhorn Royal Acad*. 2025; 7(2): 222-230. https://he02.tci-thaijo.org/index.php/jcra/article/view/270799

**Online Access**

https://he02.tci-thaijo.org/index.php/jcra/article/view/270799