

Melatonin and Apatinib: Potential Therapeutic Agents in Cancer Treatment through Vascular Mimicry Formation: A Review

Nazila Fathi Maroufi¹,
Mohsen Rashidi²

¹ PhD in Clinical Biochemistry, Department of Biochemistry and Clinical Laboratories, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

² Assistant Professor, Department of Pharmacy, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences

(Received December 28, 2024; Accepted March 2, 2025)

Abstract

Cancer is one of the most challenging diseases, affecting millions of individuals worldwide. This disease is caused by the abnormal and uncontrolled growth of cells, which leads to damage to various tissues and organs of the body. The formation of vascular-like structures (vascular mimicry) is one of the most important reasons for cancer metastasis and drug resistance. These structures are formed by tumor cells without the involvement of endothelial cells. Melatonin, a natural hormone in the human body, can exert its antitumor effects through antioxidant, antiproliferative effects, induction of apoptosis, and inhibition of invasion and metastasis of cancer cells. The anticancer effects of apatinib have been approved as an antiangiogenic drug and VEGF receptor inhibitor. Apatinib is first used for advanced or metastatic cancers, such as gastric cancer, that have not responded to standard treatments. In addition, induction of apoptosis, inhibition of metastasis, and invasion have also been confirmed by treatment with apatinib in cancer. Considering the antitumor effects of melatonin and apatinib, it seems that the drug apatinib and the hormone melatonin are effective in inhibiting the formation of vascular mimicry and overcoming the therapeutic limitations caused by these structures. This review study examined the effects of melatonin and apatinib on the formation of vascular mimicry structures in various cancers. It is suggested that these two compounds enter the animal and then human study phases, and if the results are positive, they could be used as a treatment for patients with metastatic cancer.

Keywords: melatonin, apatinib, vascular mimicry, cancer

J Mazandaran Univ Med Sci 2025; 35 (244): 194-209 (Persian).

Corresponding Author: Mohsen Rashidi - Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences
(E-mail: dr.mohsenrashidi@yahoo.com)

ملاتونین و آپاتینیب، عوامل کاندید در جهت درمان سرطان از طریق تشکیل ساختارهای شبه عروقی در سرطان: یک مطالعه مروری

نازیلا فتحی معروفی^۱

محسن رشیدی^۲

چکیده

سابقه و هدف: سرطان یکی از چالش برانگیزترین بیماری‌های عصر حاضر است که سالانه میلیون‌ها نفر را در سراسر جهان تحت تأثیر قرار می‌دهد. این بیماری به دلیل رشد غیر طبیعی و کنترل نشده سلول‌ها ایجاد می‌شود و می‌تواند به بافت‌ها و اندام‌های مختلف بدن آسیب برساند. تشکیل ساختارهای شبه عروقی یکی از مهم‌ترین دلایل متاستاز سرطان و مقاومت به دارو است. این ساختارها از سلول‌های تومور بدون دخالت سلول‌های اندوتلیال تشکیل می‌شوند. ملاتونین به عنوان یک هورمون طبیعی در بدن اثرات ضد توموری خود را می‌تواند از طریق تأثیرات آنتی اکسیدانی، آنتی تکثیری، القای آپوپتوز، ممانعت از تهاجم و متاستاز سلول‌های سرطانی اعمال می‌کند. اثرات ضد سرطان آپاتینیب به عنوان یک داروی ضد رگ زایی و مهار کننده رسپتور VEGF مورد تایید قرار گرفته است. آپاتینیب نخستین بار برای انواع سرطان‌های پیشرفته یا متاستاتیک، مانند سرطان معده (گاستریک) که به درمان‌های استاندارد پاسخ نداده‌اند، استفاده می‌شود. علاوه بر آن القای آپوپتوز، ممانعت از متاستاز و تهاجم نیز توسط تیمار با آپاتینیب در سرطان تایید شده است. با توجه به اثرات ضد توموری ملاتونین و آپاتینیب، به نظر می‌رسد داروی آپاتینیب و هورمون ملاتونین در مهار تشکیل ساختارهای شبه عروقی موثر واقع شوند و موجب غلبه بر محدودیت‌های درمانی ناشی از این ساختارها شوند. در مطالعه مروری حاضر، اثرات ملاتونین و آپاتینیب بر تشکیل ساختارهای شبه عروقی در سرطان‌های مختلف مورد بررسی قرار گرفت و پیشنهاد می‌شود که این دو ترکیب وارد فازهای مطالعات حیوانی و سپس انسانی شده و در صورت مثبت بودن نتایج عنوان خط درمانی در بیماران مبتلا به سرطان متاستاتیک مورد استفاده قرار گیرند.

واژه‌های کلیدی: ملاتونین، آپاتینیب، ساختارهای شبه عروقی، سرطان

مقدمه

سرطان یکی از بیماری‌های چالش برانگیز در سیستم‌های سلامت در سراسر جهان می‌باشد که موجب افزایش بروز مرگ و میر در جوامع شده است و تبدیل به یک مشکل جدی در حوزه جهانی سلامت عمومی گردیده است. یکی از علل مهم مرگ و میر بالا در بیماری سرطان عمدتاً به علت پیشرفت تومور و گسترش متاستاتیک است. این فرآیند نیاز به رگ زایی مجدد دارد که مواد مغذی مورد نیاز برای سلول‌های سرطانی

سرطان یکی از بیماری‌های چالش برانگیز در سیستم‌های سلامت در سراسر جهان می‌باشد که موجب افزایش بروز مرگ و میر در جوامع شده است و تبدیل به یک مشکل جدی در حوزه جهانی سلامت عمومی گردیده است. یکی از علل مهم مرگ و میر بالا در بیماری سرطان عمدتاً به علت پیشرفت تومور و گسترش متاستاتیک است. این فرآیند نیاز به رگ زایی مجدد دارد که مواد مغذی مورد نیاز برای سلول‌های سرطانی

Email: dr.mohsenrashidi@yahoo.com

مؤلف مسئول: محسن رشیدی- ساری، کیلومتر ۱۸ جاده خزرآباد، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۱. دکترای بیوشیمی بالینی، گروه بیوشیمی و آزمایشگاه‌های بالینی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز ایران

۲. استادیار، گروه داروسازی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۱۰/۱۸ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۳/۱۰/۱۸ تاریخ تصویب: ۱۴۰۳/۱۲/۱۲

را فراهم کرده و مواد زاید تولید شده توسط سلول‌های سرطانی را دفع می‌کند (۱). عموماً تصور می‌شود که آنژیوزنز مکانیسم اصلی خون‌رسانی در تومورها است که از طریق جوانه‌زنی رگ‌های از پیش موجود بیمار سرطانی برای گسترش تومور اتفاق می‌افتد (۳،۲). از آنجایی که درمان‌های ضد آنژیوزنز نتایج محدودی داشته است و حتی بعد از درمان‌های آنژیوزنیک عود بیماری و مرگ مشاهده شده است، بنابراین احتمال می‌رود که مکانیسم‌های دیگر در گسترش سلول‌های توموری و غذا رسانی به این سلول‌ها نقش داشته باشد. یکی از مهم‌ترین مکانیسم‌ها، مکانیسم تشکیل ساختارهای شبه عروقی یا (VM) Vascular Mimicry است (۴). به نظر می‌رسد که ساختارهای VM از سلول‌های تومور بدون دخالت سلول‌های اندوتلیال تشکیل می‌شوند که توسط رنگ آمیزی اسید پرئودیک شیف مثبت می‌شوند و مواد مغذی و گلبول‌های قرمز خون حاوی اکسیژن را به تومور منتقل می‌کنند (۵). تشکیل این ساختارها برای اولین در ملانوما گزارش گردید. علاوه بر آن تشکیل ساختارهای شبه عروقی در سرطان‌های سینه، تخمدان، پروستات، ریه نیز گزارش شده است. احتمال می‌رود که ساختارهای شبه عروقی نقش اصلی در پیشرفت تومور بازی کرده و رشد تهاجمی و متاستاز سلول‌های توموری را از نظر بالینی تحریک کند. همچنین مشخص شده که بافت‌های سرطانی غنی از ساختارهای شبه عروقی در بیماران مرتبط با پیش‌آگهی ضعیف است (۶). علاوه بر آن سلول‌های توموری در گیر در تشکیل ساختارهای شبه عروقی در بیان مارکرهای بنیادینگی افزایش نشان می‌دهند. به عبارت دیگر ممکن است که سلول‌های سرطانی بنیادی در این ساختارها و تشکیل آن‌ها نقش اصلی را بازی کنند (۷). بنابراین عواملی که بتوانند تشکیل این ساختارها را مورد هدف قرار دهند، ممکن است به درمان موثرتر سرطان‌های مهاجم و متاستاتیک کمک کنند.

ملاطونین، هورمونی که عمدتاً توسط غده پینه آل در مغز

ترشح می‌شود، نقش مهمی در تنظیم چرخه خواب و بیداری و ریتم شبانه روزی بدن ایفا می‌کند. علاوه بر این، تحقیقات گسترده نشان داده‌اند که ملاطونین دارای خواص ضد سرطانی قابل توجهی است. این هورمون از طریق مکانیسم‌های متعددی مانند اثرات القایی بر میزان آپوپتوز، و اثرات مهار بر تهاجم و متاستاز سلول‌های سرطانی می‌تواند رشد تومورها را مهار کند و از بدن در برابر سرطان محافظت نماید (۸).

آپاتینیب به عنوان یک مهارکننده شیمیایی فاکتور رشد عروقی یا VEGF را مهار می‌کند. اثرات ضد آنژیوزنری این داروی شیمیایی توسط تعدادی از مطالعات مورد تایید قرار گرفته است. این دارو برای اولین بار در سرطان متاستاتیک معده مورد استفاده قرار گرفت (۹). در این مقاله مروری سعی گردید تا ساختارهای شبه عروقی، مولکول‌های دخیل در تشکیل آن‌ها را توصیف کرده و با توجه به تأثیرات ضد توموری آپاتینیب و ملاطونین، اثرات آن‌ها در جلوگیری از تشکیل ساختارهای شبه عروقی مورد بررسی قرار گیرد.

ساختارهای شبه عروقی

ساختارهای شبه عروقی برای اولین بار در سال ۱۹۹۹ توسط Maniotis و همکاران توصیف شد (۱۰). تشکیل ساختارهای شبه عروقی پدیده‌ای است که در آن سلول‌های تومور ساختارهای کانال مانند عروقی برای به دست آوردن مواد مغذی بدون مشارکت سلول‌های اندوتلیال را می‌دهند. این کانال‌ها حاوی مقادیر بالا لایمین بوده و در این فضاهای کانال مانند سلول‌های تومور در دیواره‌ها حضور دارد و حاوی اریتروسیت‌ها و پلاسما هستند (۱۱). این کانال‌ها برای جریان سریع سلول‌های توموری در حال رشد، و حمل و نقل خون مورد استفاده تومور تشکیل می‌شوند (۱۲). ساختارهای شبه عروقی در بسیاری از سرطان‌ها از جمله سرطان‌های تخمدان، سینه، پروستات، ملانوما، ریه و مثانه مشخص شده است (۱۶-۱۳). نقش ساختارهای شبه

عروقی در مقاومت آنتی آنتیویژنز مشخص شده است. مطالعات نشان داده است که سلول‌های مقاوم به درمان‌های سرطانی توانایی بیش تری در ساختارهای شبه عروقی در محیط *in-vivo* و *in-vitro* دارند (۱۷). نشان داده شده است که در بیماران مبتلا به سرطان پستان، بیمارانی که ساختارهای شبه عروقی را در تومورهای مجدد خود نشان می‌دهند بقای ۵ ساله نسبت به بیماران بدون ساختارهای شبه عروقی پایین تر است و بنابراین درمان‌هایی که ساختارهای شبه عروقی را مورد هدف قرار می‌دهند و در کنار درمان‌های مورد استفاده برای آنتیویژنز می‌توانند به درمان بهتر یاری رسانند (۱۸،۴).

مولکول‌های مهم در تشکیل ساختارهای شبه عروقی

در تشکیل ساختارهای شبه عروقی مولکول‌های مختلف مانند VE-کاده‌رین، ایفرین A2، فاکتور القاکننده هیپوکسی آلفا، آنزیم‌های ماتریکس متالوپروتینازها، کلادین‌ها، سیکلو اکسیژناز ۲ و ... نقش دارند. از جمله مولکول‌های مهم در گیر در تشکیل ساختارهای شبه عروقی VE-کاده‌رین است (۱۹). VE-کاده‌رین، یک پروتئین ترانس ممبران متعلق به خانواده کاده‌رین‌ها می‌باشد. این پروتئین نقش اصلی را در چسبندگی سلولی ایفا کرده و در فعالیت‌های رنگ‌زایی بسیار مهم است. هرچند عوامل افزایش دهنده بیان VE-کاده‌رین، به طور دقیق مشخص نیست، اما در هپاتوسلولار کارسینوما به نظر می‌رسد که ناشی از twist1 باشد، به طوری که این فاکتور ترجمه به پروتومر ژن VE-کاده‌رین، اتصال یافته و باعث افزایش فعالیت آن می‌شود (۲۰). یکی از مکانیسم‌های دخیل در افزایش بیان VE-کاده‌رین می‌تواند میکرو RNA به نام miR-27a-3p باشد که مشخص گردید در هپاتوسلولار کارسینوما تنظیم منفی شده است، این تغییرات با افزایش بیان twist1 و در نتیجه VE-کاده‌رین مرتبط است (۲۱). مولکول دیگر که مرتبط با تشکیل ساختارهای شبه عروقی در سرطان می‌باشد، ایفرین A2 می‌باشد. متفاوت

از اکثر Eph کینازها که عمدتاً در طول فرآیند رشد سنتز می‌شوند، بیان EphA2 عمدتاً به سلول‌های اپیتلیال در حال تکثیر در بزرگسالان محدود می‌شود. بیان EphA2 در بزرگسالان تنها زمانی در بافت‌های طبیعی رخ می‌دهد که سلول‌های اپیتلیال در حال تکثیر باشند (۲۲). مطالعات نشان می‌دهد که EphA2 در سرطان‌های مختلفی مانند پروستات، ریه، مری، روده بزرگ، دهانه رحم، تخمدان و پستان و سرطان‌های پوست بیان می‌شود که این بیان با پیش آگهی ضعیف بیماری همراه است (۳۰-۲۳). ایفرین A2 یک پروتئین با خاصیت تیروزین کینازی می‌باشد که فسفریلاسیون و فعال شدن آن بستگی به باند شدن ایفرین A1 دارد، هر چند که ایفرین A2 می‌تواند به طور ساختمانی در برخی سلول‌های سرطانی فعال شود. هم‌چنین بیان این پروتئین همانند VE-کاده‌رین، در سلول‌های مهاجم بسیار بالا است. مطالعات نشان داده‌اند که استفاده از مهارکننده‌های عمومی تیروزین کینازها و یا خاموش سازی ایفرین A2 توسط si-RNA از گسترش ساختارهای شبه عروقی جلوگیری می‌کند (۳۱). در ساختارهای شبه عروقی VE-کاده‌رین و ایفرین A2 در غشای پلاسمایی حضور داشته و در تماس سلول به سلول نقش دارند (۳۲). خاموش سازی VE-کاده‌رین باعث تغییر مکان ایفرین A2 به سیتوپلاسم شده و هم‌چنین کاهش در میزان فسفریلاسیون ایفرین A2 مشاهده می‌شود. در نتیجه به نظر می‌رسد که VE-کاده‌رین در جا گرفتن ایفرین A2 در غشای پلاسمایی می‌شود (۳۳).

ماتریکس متالوپروتینازها آنزیم‌های پروتئولیتیک می‌باشند که دارای خانواده بزرگی با ۲۶ عضو هستند که نقش مهمی را در تهاجم، متاستاز تومورها و تشکیل ساختارهای شبه عروقی بازی می‌کنند. بیان بالای این آنزیم‌ها به عنوان یک پیش نیاز برای تشکیل ساختارهای شبه عروقی می‌باشد. بیان بالای ماتریکس متالوپروتینازها در سرطان تخمدان و پستان به تشکیل ساختارهای شبه عروقی کمک می‌کند. ماتریکس متالوپروتینازهای ۲، ۹

و ۱۴ از جمله ماتریکس متالوپروتئینازهای مهم در تشکیل ساختارهای شبه عروقی هستند (۳۱).

مسیرهای سیگنالینگ مهم در تشکیل ساختارهای شبه عروقی

مسیر سیگنالینگ WNT

نقش پروتئین‌های خانواده WNT در پروسه‌های مختلف فیزیولوژیکی مشخص شده است که از آن جمله می‌توان به تکثیر سلولی، مهاجرت و تمایز سلولی اشاره کرد. این مسیر نقش بسیار مهمی را در تمایز سلول‌های اندوتلیال، تکامل عروق و رگ‌زایی ایفا می‌کند که بالاخص نقش مولکول WNT5a بسیار برجسته است. این مولکول به عنوان یک القاکننده مهاجرت سلولی شناخته شده است که این تاثیر را از طریق اثرگذاری بر برخی از پروتئین‌ها در اسکلت سلولی انجام می‌دهد و باعث می‌شود که سلول‌های توکوری بتوانند تغییر مکان دهند. هم‌چنین این مولکول موجب آزادسازی کلسیم داخل سلولی و فعال شدن پروتئین کیناز C که وابسته به کلسیم بوده و برای تهاجم سلول‌های سرطانی لازم است، می‌شود. پروتئین کیناز C همراه با WNT5a در EMT و تشکیل ساختارهای شبه عروقی در سلول‌های سرطانی مانند کولون، تخمدان، سینه و ... شرکت می‌کند (۳۴).

مسیر سیگنالینگ مسی فسفاتیدیل اینوزیتول ۳ کیناز (PI3K) یکی دیگر از مسیرهای سیگنالینگ در گیر در تشکیل ساختارهای شبه عروقی مسیر سیگنالینگ PI3K می‌باشد.

مسیر PI3K باعث افزایش بیان و فعالیت ماتریکس متالوپروتئیناز ۱۴ در سلول‌های بسیار مهاجم سرطانی می‌شود. ماتریکس متالوپروتئیناز ۱۴ نیز باعث فعال شدن ماتریکس متالوپروتئیناز ۲ شده و در نهایت باعث شکاف در زنجیرهای لامینین و تولید قطعات زنجیره‌های لامینین می‌شود که این قطعات به فضای خارج سلولی ترشح شده و باعث افزایش مهاجرت سلولی سرطانی

مانند سرطان سینه، کولون و هیپاتوما می‌گردد. مطالعات نشان می‌دهد که ترشح شدن قطعات زنجیرهای لامینینی موجب تشکیل ساختارهای شبه عروقی در ملانوما، سرطان کیسه صفرا، کارسینومای تخمدان و سرطان سینه می‌باشد (۳۵). مطالعات نشان داده‌اند که ایفرین A2 از طریق فعال کردن FAK، ERK و PI3K در تشکیل ساختارهای شبه عروقی نقش خود را ایفا می‌کند (۳۶).

مسیر Notch/Nodal

مسیر Notch/Nodal متعلق به ابر خانواده Transforming growth factor β می‌باشد. این مسیر در طی تکامل جنینی ضروری است، زیرا موجب حفظ وضعیت غیر تمایز یافته سلول‌های بنیادی جنینی جهت حصول اطمینان از رشد و تکامل جنین می‌گردد. Notch یک رستپور ترانس ممبر با ۴ ایزوفرم است که همه ایزوفرم‌ها پس از باند شدن لیگاند اختصاصی توسط گاما-سکرتاز شکافته می‌شوند. دومن داخل سلولی Notch به سیتوپلاسم آزاد و سپس به هسته منتقل شده و در تنظیم بیان ژن به خصوص ژن Nodal نقش ایفا می‌کند. Notch در تکامل شبکه عروقی در مرحله جنینی اهمیت بالایی دارد (۳۷). بنابراین محققین پیشنهاد کردند که ممکن است با تشکیل ساختارهای شبه عروقی در سرطان مرتبط باشد. برخی مدارک گزارش کرده‌اند که Notch-4 بیان بالایی در سلول‌های تشکیل دهنده ساختارهای شبه عروقی در ملانوما دارد. علاوه بر این بلوک کردن مسیر Notch-4 با آنتی بادی باعث اختلال در توانایی تشکیل ساختارهای شبه عروقی می‌شود (۲۰).

هیپوکسی

نتایج مطالعات مختلف نشان داده است که هیپوکسی باعث افزایش ساختارهای شبه عروقی در رده‌های سلولی تومورهای مختلف می‌شود. در مدل موشی ملانوما نیز تشکیل ساختارهای شبه عروقی در شرایط هیپوکسی به طور معنی‌داری افزایش پیدا کرد. به

علاوه یک رابطه مثبت بین بیان فاکتور القایی هایپوکسی ۱ آلفا و فاکتور رشد اندوتلیال عروقی در شرایط هیپوکسی مشاهده شده است. مشخص شده است که فاکتور القایی هایپوکسی ۱ آلفا موجب افزایش بیان VE-کادهرین می شود و در نتیجه هیپوکسی به عنوان یک آغازگر برای مسیرهای سیگنالینگ در گیر در تشکیل ساختارهای شبه عروقی مطرح است (۳۸). هیپوکسی هم چنین ممکن است که تشکیل ساختارهای شبه عروقی را از طریق افزایش بیان پروتئین BNIP3 تحت تاثیر قرار دهد. BNIP3 یک پروتئین متعلق به خانواده *Bcl2* می باشد. در شرایط هیپوکسی بیان این پروتئین به شدت افزایش می یابد که ممکن است موجب مهاجرت سلولی و گسترش ساختارهای شبه عروقی در ملانوما شده باشد. BNIP3 تاثیر خود را از طریق اعمال تغییرات در سازمان یابی اکتین های سیتواسکلتون می دهد و خاموش سازی بیان این پروتئین کاملاً از تشکیل ساختارهای شبه عروقی ممانعت می کند و باعث ایجاد تغییرات در سائز و شکل سلولی، تشکیل های فیبرهای استرس اکتین و کاهش اتصالات می شود (۳۹).

نقش سلول های بنیادی در تشکیل ساختارهای شبه عروقی
سلول های بنیادی سرطانی به عنوان عامل اصلی بروز سرطان مطرح شده اند (۴۰). این سلول ها دارای قابلیت خودنوسازی بوده و می توانند به سلول های سرطانی بالغ تمایز یابند. سلول های بنیادی سرطانی مشابه سلول های بنیادی طبیعی بوده و از نظر خصوصیات خودنوسازی و متابولیسمی شباهت زیادی به سلول های بنیادی طبیعی دارند (۴۱، ۴۲). با این وجود بین سلول های بنیادی سرطانی و طبیعی تفاوت هایی دیده شده است. این تفاوت ها منجر به ایجاد سلول های سرطانی با فعالیت متابولیک متفاوت شده و در مراحل مختلف، تکامل و بقای تومور را در شرایط سخت حتی تحت تاثیر داروهای شیمی درمانی تضمین می کند (۴۳، ۴۴). تحقیقات نشان داده اند که سلول های بنیادی سرطانی از

تغییرات ژنتیکی که در یک جمعیت سلولی رخ می دهد، ایجاد شده و به دنبال تشکیل این سلول ها، نقشه بیان ژنی در سلول های سرطانی دستخوش تغییر می شود (۴۵، ۴۶). این تغییرات در سلول ها می تواند منجر به بیان غیر نرمال برخی ژن ها و خاموش یا کم شدن بیان برخی ژن های دیگر شود. این تغییرات ژنتیکی منجر به ایجاد جمعیت های متفاوتی شده که هر کدام در مواجهه با داروهای ضد توموری، پاسخ های متفاوتی از خود نشان می دهند (۴۷). نظریه وجود سلول های بنیادی سرطانی در یک جمعیت توموری برای اولین بار توسط Bonnet و همکاران مطرح شد، آن ها با مشاهده یک سیستم شبه خونی در لوکمیا، یک جمعیت کوچک سلولی با قابلیت کلون زایی را شناسایی کردند که خصوصیات آن ها شبیه به سلول های بنیادی خونی بود. با توجه به طبیعت کلون زایی و ناهمگن بودن تومورها، آن ها پیشنهاد کردند که یک جمعیت سلولی نادر در سرطان ها وجود دارند که شبیه سلول های بنیادی عمل کرده و مسئول رشد تومور و متاستاز هستند (۴۸). نکته مهم تر این که چنین بافت های غیر نرمالی می توانند حتی در مناطق دورتر از بافت مبدأ، سبب ایجاد تومور ثانویه شوند که خصوصیات تومور اولیه را به ارث می برند (۴۹). بنابراین با کشف سلول های بنیادی سرطانی، دیدگاه جدیدی در سرطان شناسی با هدف قرار دادن این سلول ها به منظور یافتن راهکارهای جدید درمانی مد نظر قرار گرفته است (۵۰). به نظر می رسد سلول های بنیادی نرمال نیز مقاومت بالایی در برابر داروهای شیمی درمانی نسبت به سلول های بالغ دارند که دلیل اصلی آن مشخص نیست، اما احتمالاً با میزان بالای بیان پروتئین های آنتی آپاپتوتیک یا ترانسپورت های ABC مرتبط است (۵۱). سلول های بنیادی سرطانی در رشد و حفظ تومور نقش دارند. هم چنین تصور بر این است که این سلول ها نقش مهمی در متاستاز توموری داشته باشند، ولی مکانیسم های در گیر در آن به درستی شناخته نشده است. تشکیل فرآیندی است که نیازمند پاسخ آداپتیو

سلول‌های سرطانی و Plasticity سلول‌ها است. سلول‌های بنیادی سرطانی سلول‌هایی در توده‌های توموری هستند که دارای بالاترین میزان Plasticity را دارند (۵۲). اخیراً مطالعات در راستای بررسی ارتباط بین سلول‌های بنیادی سرطانی و پدیده تشکیل ساختارهای شبه عروقی صورت گرفته است. در مطالعه‌ای که در TNBC انجام یافته است، مشاهده شده است که توانایی تشکیل ساختارهای شبه عروقی به‌طور آماری با سلول‌های بنیادی دارای مارکر CD133 همبستگی دارد (۵۳). در سایر سرطان‌ها مانند ملانوما - گلیوما - هپاتوسلولار کارسینوما نیز این ارتباطات تایید شده است (۵۴-۵۶). ممکن است که قدرت سلول‌های بنیادی سرطانی در متاستاز و مقاومت به درمان ناشی از قدرت تشکیل VM توسط این سلول‌ها باشد.

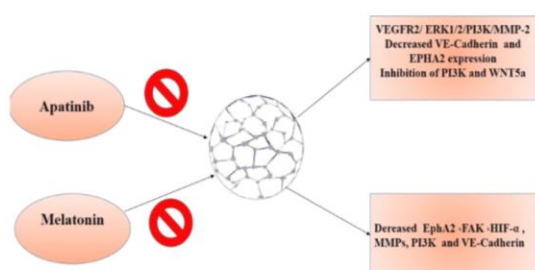
نقش ملاتونین در مهار تشکیل ساختارهای شبه عروقی

ملاتونین هورمونی است که به‌طور عمده از غده پینه آل در مغز و به‌طور جزئی از دیگر قسمت‌های بدن نظیر دستگاه گوارش، رتینال، پوست و لئوسیت ترشح می‌شود (۵۷). این هورمون برای اولین بار در سال ۱۹۵۹ توسط لرنر از غده پینه آل گاوی جداسازی شد (۵۸). ملاتونین نقش مهمی در بسیاری از عملکردهای بیولوژیک بدن نظیر تنظیم ریتم شبانه‌روزی، خواب، فیزیولوژی تولیدمثل و پیری دارد. علاوه بر آن مشخص شده است که ملاتونین به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان بسیار کارآمد عمل می‌کند. مطالعات زیادی بر پایه مدل‌های حیوانی و داده‌های کلینیکی ثابت کرده‌اند که ملاتونین بروز سرطان را کاهش داده و از رشد تومورهای سرطانی جلوگیری می‌کند. اثرات ضد سرطانی ملاتونین اکثراً از طریق مهار تکثیر سلولی و القای آپاپتوز به‌خصوص در سلول‌های حساس به هورمون وساطت می‌شود (۵۹). با وجود این که هنوز مکانیسم دقیقی از عملکرد ملاتونین در مهار رشد تومورها داده نشده است، پیشنهادات مختلفی در این زمینه ارائه شده است. ملاتونین از اسید

آمینو تریتوفان ساخته می‌شود. پس از ورود این اسید آمینو به‌صورت فعال به سلول‌های پینه آل، طی دو مرحله ابتدا به ۵-هیدروکسی تریتوفان و سپس به سروتونین تبدیل می‌شود. سروتونین بواسطه آنزیم N-استیل ترانسفراز استیل شده و به N-استیل سروتونین تبدیل می‌شود و در نهایت این ترکیب توسط آنزیم O-متیل ترانسفراز به ملاتونین تبدیل می‌شود (۸). ملاتونین پس از تشکیل، به داخل جریان خون و مایع مغزی نخاعی آزاد می‌شود (۶۰). اگر چه مطالعات اولیه بر احتمال ارتباط و اثرات ملاتونین با سرطان از سال ۱۹۶۰ شروع شد، با این حال بیش‌ترین توجه در این زمینه به سال ۱۹۷۸ زمانی که Cohen و همکاران نظریه نقش احتمالی غده پینه آل را در اتیولوژی سرطان پستان بیان کردند، بر می‌گردد. این دانشمندان گزارش کردند که کاهش عملکرد غده پینه آل و ترشح ملاتونین باعث القای هایپراستروژنیسم می‌شود. مواجهه طولانی مدت بافت پستان با استروژن سبب ایجاد تومورهای پستانی می‌شود (۶۱،۶۲). از آن زمان به بعد مطالعات بسیاری ارتباط بین سطح ملاتونین و پیشرفت سرطان را گزارش کردند. تحقیقات نشان داده‌اند که سطح ملاتونین در بیماران با انواع سرطان در مقایسه با افراد سالم بسیار کم است. بررسی‌ها نشان داده‌اند که بسیاری از سرطان‌ها نظیر پستان، ریه، مغز و هپاتوسلولار کارسینوما به درمان توسط ملاتونین حساس هستند در صورتی که اثرات ملاتونین در برخی سرطان‌ها نظیر نوروبلاستوما، سرطان مثانه و سرطان تخمدان تحت بررسی هستند (۵۹). ملاتونین اثرات انکوستاتیک خود را از طریق مکانیسم‌های بیولوژیکی متفاوتی شامل فعالیت‌های آنتی‌پرولیفراسیون، آنتی‌متاستاتیک، القای آپاپتوز، آنتی‌اکسیدانی، آنتی‌آزتیوژنیز، ضد التهابی و تعدیل کاهش بیان انکوژن‌ها اعمال می‌کند (۵۷، ۶۳). در این زمینه مطالعات نشان داده است که ملاتونین در مهار متاستاز و آزیوتز تومورهای سرطان پستان نقش دارد (۲۲).

از طرفی در بالین بیش‌تر مطالعات به نقش کمکی ملاتونین در کنار سایر داروهای شیمی درمانی

HIF- α ، MMPs، PI3K و VE-Cadherin اشاره کرد که به عنوان اهداف پایین دستی ملاتونین در نظر گرفته می‌شوند و در شکل‌گیری ساختارهای شبه عروقی نقش دارند (تصویر شماره ۱) (۶۹-۷۱). اخیراً نیز اثر مهارى ملاتونین در تشکیل ساختارهای شبه عروقی توسط سلول‌های بنیادی سرطانی پستان تایید شد (۷۱). در نهایت به نظر می‌رسد داروها و راهبردهای درمانی که تشکیل ساختارهای شبه عروقی را هدف قرار می‌دهند، می‌تواند در مراحل درمان سرطان‌های مختلف نقش ایفا کنند و ملاتونین ممکن است یکی از این عوامل باشد.



تصویر شماره ۱: مکانیسم‌های درگیر در اثرات مهارى ملاتونین و آپاتینیب بر تشکیل ساختارهای شبه عروقی

نقش آپاتینیب در مهار تشکیل ساختارهای شبه عروقی آپاتینیب یک مولکول کوچک است که از والانتینب مشتق شده است و دارای وزن ۴۹۳/۱۷۸ گرم در مول می‌باشد. فرمول شیمیایی آپاتینیب C25H27N5O4S است. آپاتینیب هم‌چنین به عنوان Apatinib mesylate و YN968D1 شناخته می‌شود (۷۲). برای اولین بار، آپاتینیب توسط آزمایشگاه‌های Advenchen در کالیفرنیا و بعداً توسط سه شرکت دیگر از جمله Hengrui چین، LSK BioPartners در ایالات متحده و شرکت دارویی Bukwang کره جنوبی به صورت صنعتی تولید شده است (۷۳). آپاتینیب به عنوان یک مهار کننده جدید تیروزین کیناز معرفی شده است که عمدتاً می‌تواند ریسپکتور فاکتور رشد اندوتلیال عروقی نوع ۲ تیروزین کیناز را سرکوب کند (۷۴). آپاتینیب می‌تواند به طور انتخابی به دومین اتصال ATP داخل

پرداخته‌اند. به عنوان مثال در سرطان ریه، درمان کمکی با ملاتونین هیچ تأثیر مثبتی بر روی میزان خستگی، افسردگی، میزان درد، کیفیت خواب بیماران پس از شیمی درمانی نداشته است (۶۴). در حالی که در یک مطالعه دیگر مصرف مکمل‌های ملاتونین به صورت روزانه موجب افزایش کلی طول عمر بیماران و بهبود کیفیت خواب آن‌ها گردید (۶۵). هر چند در بیماران مبتلا به تومور پستان، ملاتونین در کاهش نفروپاتی مرتبط با پاکسی تاکسول موثر بوده است (۶۶). در یک مطالعه کارآزمایی بالینی فاز ۳ مکمل‌های ملاتونین در بیماران پستان مورد استفاده قرار گرفتند و تأثیرات مثبت ملاتونین تنها در کاهش افسردگی مشاهده شد (۶۷). ملاتونین به طور کلی به عنوان یک ماده بی‌خطر و با سمیت پایین شناخته می‌شود و عوارض جانبی آن معمولاً خفیف و قابل تحمل هستند. با این حال، در بیماران سرطانی، به دلیل شرایط خاص جسمی و استفاده همزمان از سایر درمان‌های ضد سرطان (مانند شیمی درمانی، پرتو درمانی یا ایمونوتراپی)، ممکن است عوارض جانبی ملاتونین متفاوت یا تشدید شود از جمله عوارض احتمالی آن می‌توان به خواب آلودگی و سرگیجه، تداخل با سیستم ایمنی، خونریزی، و تداخل با سایر داروهای شیمی درمانی شود (۶۸).

مطالعات در مورد نقش مهارى ملاتونین بر تشکیل ساختارهای شبه عروقی نشان داده است که احتمالاً ملاتونین با اثرات بازدارندگی که بر روی سلول‌های بنیادی سرطانی دارد، ممکن است از تشکیل این ساختارها جلوگیری کند. به عنوان مثال تشکیل ساختارهای شبه عروقی با سلول‌های بنیادی که از لحاظ CD133 مثبت هستند، مرتبط است (۵۶). در این رابطه لیو و همکاران نشان داد که ملاتونین شیوع و تشکیل ساختارهای شبه عروقی را در سرطان دهان کاهش می‌دهد. علاوه بر این، عوامل زیادی می‌توانند تحت تأثیر ملاتونین قرار گیرند که با تشکیل ساختارهای شبه عروقی مرتبط هستند که می‌توان به FAK، EphA2،

سلولی گیرنده متصل شود و در نتیجه رگ‌زایی با واسطه رسپتور فاکتور رشد اندوتلیال عروقی نوع ۲ را سرکوب کند. آپاتینیب در مقایسه با سایر داروهای ضد رگ‌زایی مانند سورافنیب میل ترکیبی ۱۰ برابری به رسپتور فاکتور رشد اندوتلیال عروقی نوع ۲ دارد (۷۶، ۷۵). همچنین آپاتینیب می‌تواند گیرنده‌های دیگر مانند c-kit، c-src، Ret، PDGFR- β و c-src را مهار می‌کند، در حالی که تاثیری در مهار برخی از گیرنده‌های مشابه مانند EGFR، Her-2 و FGFR ندارد (۷۸، ۷۷). آپاتینیب به عنوان یک داروی جدید ضد آنتی‌ویژن به تازگی وارد فازهای کلینیکال تریال در سرطان‌های مختلف از جمله سرطان سینه شده است، البته تعداد مطالعات در زمینه این داروی جدید به تعداد محدودی صورت گرفته است (جدول شماره ۱). این دارو مهار کننده رسپتور VEGFR2 می‌باشد (۷۹). مطالعات به خصوص در سرطان سینه نشان می‌دهد که این دارو نسبت به داروهای دیگر ضد آنتی‌ویژن مانند سانی‌تینیب که همراه با عود بیماری است اثربخشی بیش‌تری داشته و در طول دوره درمان و بعد از آن عود بیماری در بیماران تحت درمان مشاهده نمی‌شود (۸۰). آپاتینیب در حال حاضر برای درمان سرطان معده در چین استفاده می‌شود. مطالعات نشان داده است که آپاتینیب به طور قابل توجهی درمان بهتری نسبت به سایر عوامل ضد رگ‌زایی، مانند راموسیروماب، بواسیزوماب و سانی‌تینیب است. علاوه بر این، آپاتینیب می‌تواند موجب حساس شدن سلول‌های توموری مقاوم به داروهای شیمی درمانی ناشی از پروتئین‌های ABC شود (۸۱). هم‌چنین آپاتینیب می‌تواند اثرات ضد سرطانی

را از طریق تحریک آپوپتوز، سرکوب تکثیر سلولی، مهار مقاومت به درمان و القا اثر داروهای شیمی درمانی متداول اعمال کند.

علاوه بر آن، مشخص شده است که آپاتینیب اثرات ضد سرطانی خود را از طریق تاثیر بر مسیرهای سیگنالینگ مختلف از جمله WNT و PI3K نشان می‌دهد. در این راستا Bin Wei و همکاران نشان دادند که آپاتینیب از مهار مسیر WNT مانع از پیشرفت سرطان مری، افزایش حساسیت به سیس پلاتین و هم‌چنین کاهش سلول‌های بنیادی سرطانی می‌شود (۸۲). هم‌چنین اثرات مهاري آپاتینیب در سرطان معده از طریق تاثیر بر مسیر PI3K و کاهش تکثیر سلول‌های سرطانی بنیادی و القای آپوپتوز مشخص شده است (۸۳).

از آن‌جا که تعداد بیماران سرطانی که تحت درمان با آپاتینیب قرار گرفته اند نسبتاً کم است، ارزش نهایی آن به عنوان داروی ضد سرطان قابل پیش‌بینی نیست. با این حال، یافته‌ها نشان داد که میزان بقای کلی و بقا بدون پیشرفت در بسیاری از بیماران تحت درمان با آپاتینیب افزایش یافته است و بنابراین این دارو را به عنوان یک داروی درمانی خط ثانویه پیشنهاد می‌کند (۸۴). در بررسی‌های تاثیر آپاتینیب بر تشکیل ساختارهای شبه عروقی زونگ جون لین لیو و همکاران نشان داد که آپاتینیب می‌تواند هم تشکیل ساختارهای شبه عروقی و هم رگرایی در سلول‌های سرطانی ملانوما در شرایط *in vivo* و *in vitro* را مهار کند. همچنین گزارش دادند و مکانیسم پیشنهادی این تاثیر از طریق مهار مسیر VEGFR2/ ERK1/2/PI3K/MMP-2 می‌باشد.

جدول شماره ۱: اثرات ضد سرطانی آپاتینیب

مکانیسم	توضیحات
مهار گیرنده VEGF و آنتی‌ویژن (۷۴، ۷۵، ۹۰)	- آپاتینیب مسیر VEGFR2/ERK1/2/PI3K/MMP-2 را در سلول‌های سرطانی ملانوما مهار می‌کند.
	- آپاتینیب بیان پروتئین p-VEGFR2، p-Akt و p-ERK را در سرطان گلیوما سرکوب می‌کند.
	- آپاتینیب مسیر VEGFR2/STAT3/BCL-2 را در سلول‌های سرطانی استئوسارکوما مهار می‌کند.
	- آپاتینیب مسیرهای پایین‌دستی VEGFR2 را تعدیل می‌کند؛ از جمله، STAT3، MAPK، PI3K در سلول‌های سرطانی ALL.
القای آپوپتوز در سلول‌های سرطانی (۹۱، ۹۳).	- آپاتینیب سطح Bcl-2، p-PBK و p-Akt را در سلول‌های سرطانی هیپاتوسلار کارسینوما کاهش می‌دهد.
	- آپاتینیب بیان Bax و کاسپاز ۳ را در سلول‌های سرطانی کولون تحریک می‌کند.
مهار تکثیر سلولی در سلول‌های سرطانی (۹۱)	- آپاتینیب مسیرهای MAPK/Erk و PI3K/Akt را در سلول‌های سرطانی کولون مهار می‌کند.
مهار تهاجم و متاستاز در سلول‌های سرطانی (۹۳، ۹۴)	- آپاتینیب باعث مهار مسیرهای پیام‌دهی JAK/STAT3 و PBK/Akt می‌شود.
	- آپاتینیب گلیکولیز سلول‌های سرطانی را از طریق مسیر سیگنالینگ SOX5/GLUT4/ GSK3 β / AKT1/ VEGFR2 مهار می‌کند.

ERK1/2 فعال شده مسیرهای مولکولی پایین دست خود مانند PI3K/MMP-2 را القا و فعال می‌کند که این مسیر نیز در تشکیل ساختارهای شبه عروقی از طریق بازسازی ماتریکس خارج سلولی تومور پشتیبانی می‌کنند. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که آپاتینیب دارای اثر ضد متاستاتیک قوی از طریق مهار تشکیل ساختارهای شبه عروقی است. با این حال مطالعات بیش‌تری برای ارائه جزئیات بیش‌تر مورد نیاز است (۸۵).

علاوه بر آن فتحی معروفی و همکاران نشان دادند که دوز بالای آپاتینیب و ترکیب آپاتینیب و ملاتونین در دوزهای پایین تشکیل ساختارهای شبه عروقی را از طریق تاثیر بر VE-Cadherin و EphA2 و مسیرهای PI3K و مهار Wnt5a می‌کند. علاوه بر این، آن‌ها نشان دادند که ملاتونین اثرات ضد سرطانی آپاتینیب را از طریق مهار تکثیر، مهاجرت، تهاجم، و تشکیل ساختارهای شبه عروقی و هم‌چنین القای آپوپتوز در سلول‌های سرطان پستان افزایش می‌دهد. بنابراین، ترکیب آپاتینیب/ملاتونین می‌تواند برای مدیریت بیماران مبتلا به سرطان پستان استفاده شود. با این حال، مطالعات بیش‌تری برای شناسایی مکانیسم‌های ضد سرطان ملاتونین و آپاتینیب برای مدیریت بهتر از بیماران مبتلا به سرطان پستان مورد نیاز است (تصویر شماره ۱) (۸۶).

هرچند که اثرات مثبت آپاتینیب در مدل‌های آزمایشگاهی و بیماران توموری گزارش شده است؛ ولی برخی مطالعات اثرات جانبی آپاتینیب را گزارش کرده‌اند. به عنوان مثال استفاده از آپاتینیب در بیماران مبتلا به تومور معده که شیمی درمانی در آن‌ها موثر نبوده است، فشار خون بالا، دفع پروتئین و کاهش تعداد گلبول‌های خونی گزارش گردید. یافته‌های این مطالعه نمایه ایمنی قابل قبول و قابل کنترل و مزایای بالینی آپاتینیب را در بیماران مبتلا به سرطان معده پیشرفته به عنوان خط سوم یا بعدی درمان تایید کرد (۸۷). هر چند که در مدل آزمایشگاهی Zebra fish تیمار با دوزهای ۲،۵، ۵ و ۱۰ میکرومولار آپاتینیب اثرات نامطلوبی مانند

کاهش سطح کبد، ادم پریکارد، آتروفی مثانه و کوتاه شدن طول بدن را نشان داد. در عین حال، منجر به ساختار غیر طبیعی بافت کبد، عملکرد کبد شد. علاوه بر این، پس از قرار گرفتن در معرض آپاتینیب، سطوح استرس اکسیداتیو به طور قابل توجهی افزایش یافت؛ اما سمیت رشدی کبد به طور موثر با درمان مهارکننده استرس اکسیداتیو بهبود یافت. آپاتینیب باعث کاهش تنظیم ژن‌های هدف کلیدی مسیر سیگنالینگ Wnt در Zebra fish می‌شود و مشخص شده است که فعال کننده Wnt می‌تواند به طور قابل توجهی نقایص رشدی کبد را مهار کند. این نتایج نشان می‌دهد که آپاتینیب ممکن است با مهار مسیر سیگنالینگ Wnt و تنظیم استرس اکسیداتیو، سمیت کبدی Zebra fish را القا کند و به تقویت درک ما از کاربرد بالینی منطقی آپاتینیب کمک کند (۸۸).

در پایان می‌توان نتیجه‌گیری کرد که سرطان یکی از نگرانی‌های اصلی و پیچیده بهداشتی در جوامع مختلف است که از جمله دلایل مرگ و میر بیماران محسوب می‌شود و بعد از بیماری‌های قلبی رتبه دوم را در علل مرگ و میر بیماران به خود اختصاص داده است. در دهه‌های گذشته، محققان سعی در درک ایجاد، رشد و مکانیسم پیشرفت سرطان داشته‌اند و هم‌چنین ارزیابی اقدامات درمانی جدید ضد سرطان را هدف‌گذاری و مورد مطالعه قرار داده‌اند. این مطالعات باعث شده دانشمندان کشف کنند که، سرطان توسط گروهی از سلول‌ها با صفات سلول‌های بنیادی به نام سلول‌های بنیادی سرطانی ایجاد می‌شود. سلول‌های بنیادی سرطانی با ویژگی‌هایی مانند چرخه‌های سلولی آهسته و حالت خفته، توانایی خود تجدید شوندگی، و توانایی در ایجاد تومور مشخص می‌شوند. سلول‌های بنیادی سرطانی توانایی متاستاز تومور و مقاومت در برابر شیمی درمانی سرطان ممکن است به دلیل وجود سلول‌های بنیادی سرطانی باشد. از طرفی متاستاز و تهاجم سرطان نیازمند ایجاد عروق جدید است. پیش از این رگ‌زایی تنها

با این که مطالعات در محیط آزمایشگاهی به تاثیر ملاتونین یا آپاتینیب در تشکیل ساختارهای شبه عروقی پرداخته اند، اما عدم وجود مطالعات بر روی نمونه های بالینی یکی از محدودیت های مهم مطالعات بررسی شده بود. از طرفی مکانیسم های پیچیده در اثرات ملاتونین و آپاتینیب بر تشکیل ساختارهای شبه عروقی در گیر هستند که به طور دقیق مشخص نشده اند و نیازمند مطالعات دقیق تر هستند. عدم وجود مطالعات بلند مدت که اثرات ملاتونین و آپاتینیب را بر روی تشکیل ساختارهای شبه عروقی در نمونه های بالینی مورد بررسی قرار داده باشند نیز یکی از محدودیت های مطالعات بلندمدت جهت بررسی تاثیرات ملاتونین و آپاتینیب بر روی بقای بیماران از طریق تاثیر بر تشکیل ساختارهای شبه عروقی صورت گیرد.

راهکار سرطان برای متاستاز و تهاجم محسوب می شود. برای اولین بار در سال ۱۹۹۹، Maniotis و همکاران تشکیل ساختارهای شبه عروقی را معرفی کردند (۱۰). تشکیل ساختارهای شبه عروقی پدیده ای است که در آن سلول های تومور ساختارهایی به شکل کانال برای به دست آوردن مواد مغذی بدون درگیری سلول های اندوتلیال ایجاد می کنند. مشخص شده است که تشکیل ساختارهای شبه عروقی نقش قابل توجهی در متاستاز و تهاجم سرطان دارد. به نظر می رسد داروی آپاتینیب و هورمون ملاتونین در مهار تشکیل ساختارهای شبه عروقی موثر واقع شوند و موجب غلبه بر محدودیت های درمانی ناشی از این ساختارها شوند. پیشنهاد می شود که این دو ترکیب وارد فازهای مطالعات حیوانی و سپس انسانی شده و در صورت مثبت بودن نتایج عنوان خط درمانی در بیماران مبتلا به سرطان پستان متاستاتیک مورد استفاده قرار گیرند.

References

1. López Camarillo C, et al. Neovascularization, angiogenesis and vasculogenic mimicry in cancer. *Front Media SA* 2020; 1140. 66149.
2. Fathi Maroufi N, et al. Vascular mimicry: changing the therapeutic paradigms in cancer. *Mol Biol Rep* 2020; 47: 4749-4765. PMID: 32424524.
3. Maroufi NF, et al. Therapeutic potentials of Apatinib in cancer treatment: possible mechanisms and clinical relevance. *Life Sci* 2020; 241: 117106. PMID: 31786193.
4. Morales Guadarrama G, et al. Vasculogenic mimicry in breast cancer: clinical relevance and drivers. *Cells* 2021; 10(7): 1758. PMID: 34359928.
5. Wei X, et al. Mechanisms of vasculogenic mimicry in hypoxic tumor microenvironments. *Mol Cancer* 2021; 20: 1-18. PMID: 33397409.
6. Dang SM, et al. Vasculogenic mimicry: a pivotal mechanism contributing to drug resistance in antiangiogenic therapy. *Oncol Transl Med* 2024.
7. Resendiz Hernández M, et al. MicroRNA 204 regulates angiogenesis and vasculogenic mimicry in CD44+/CD24- breast cancer stem like cells. *Noncoding RNA* 2024; 10(1): 14. PMID: 38392969.
8. Maroufi NF, et al. Targeting cancer stem cells by melatonin: effective therapy for cancer treatment. *Pathol Res Pract* 2020; 216(5): 152919. PMID: 32171553.
9. Li H, et al. Apatinib: a novel antiangiogenic drug in monotherapy or combination immunotherapy for digestive system

- malignancies. *Front Immunol* 2022; 13: 937307. PMID: 35844616.
10. Maniotis AJ, Folberg R, Hess A, Seftor EA, Gardner LM, Pe'er J, Trent JM, Meltzer PS, Hendrix MJ. Vascular channel formation by human melanoma cells in vivo and in vitro: vasculogenic mimicry. *The American journal of pathology*. 1999 Sep 1;155(3):739-52.
 11. Chavoshi H, et al. Vascular mimicry: a potential therapeutic target in breast cancer. *Pathol Res Pract* 2022; 234: 153922. PMID: 35500501.
 12. Azad T, Ghahremani M, Yang X. The role of YAP and TAZ in angiogenesis and vascular mimicry. *Cells* 2019; 8(5): 407. PMID: 31052445.
 13. Zhang Z, et al. The role of vascular mimicry as a biomarker in malignant melanoma: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2019; 19: 1-12. PMID: 31752759.
 14. Angara K, et al. Vascular mimicry in glioblastoma following anti angiogenic and anti HETE therapies. *Histol Histopathol* 2017; 32(9): 917. PMID: 27990624.
 15. Zhou L, et al. Prognostic value of vascular mimicry in patients with urothelial carcinoma of the bladder after radical cystectomy. *Oncotarget* 2016; 7(46): 76214. PMID: 27776348.
 16. Ayala Domínguez L, et al. Mechanisms of vasculogenic mimicry in ovarian cancer. *Front Oncol* 2019; 9: 998. PMID: 31612116.
 17. Pezzella F, Ribatti D. Vascular co option and vasculogenic mimicry mediate resistance to antiangiogenic strategies. *Cancer Rep* 2022; 5(12): e1318. PMID: 33295149.
 18. Hori A, et al. Vasculogenic mimicry is associated with trastuzumab resistance of HER2 positive breast cancer. *Breast Cancer Res* 2019; 21: 1-18. PMID: 31387614.
 19. Delgado Bellido D, et al. Vasculogenic mimicry signaling revisited: focus on non vascular VE cadherin. *Mol Cancer* 2017; 16: 1-14. PMID: 28320399.
 20. Maroufi NF, et al. Vascular mimicry: changing the therapeutic paradigms in cancer. *Mol Biol Rep* 2020; 47(6): 4749-4765. PMID: 32424524.
 21. Zhao N, et al. miR 27a 3p suppresses tumor metastasis and VM by down regulating VE cadherin expression and inhibiting EMT: an essential role for Twist 1 in HCC. *Sci Rep* 2016; 6(1): 23091. PMID: 26980408.
 22. Ireton RC, Chen J. EphA2 receptor tyrosine kinase as a promising target for cancer therapeutics. *Curr Cancer Drug Targets* 2005; 5(3): 149-157. PMID: 15892616.
 23. Kurose H, et al. Elevated expression of EPHA2 is associated with poor prognosis after radical prostatectomy in prostate cancer. *Anticancer Res* 2019; 39(11): 6249-6257. PMID: 31704854.
 24. Amato KR, et al. EPHA2 blockade overcomes acquired resistance to EGFR kinase inhibitors in lung cancer. *Cancer Res* 2016; 76(2): 305-318. PMID: 26744526.
 25. Miyazaki T, et al. EphA2 overexpression correlates with poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Cancer* 2003; 103(5): 657-663. PMID: 12494475.
 26. Martini G, et al. EPHA2 is a predictive biomarker of resistance and a potential therapeutic target for improving antiepidermal growth factor receptor therapy in colorectal cancer. *Mol Cancer Ther* 2019; 18(4): 845-855. PMID: 30824612.
 27. Wu D, et al. Prognostic value of EphA2 and EphrinA 1 in squamous cell cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2004; 94(2): 312-319. PMID: 15297167.

28. Lin YG, et al. EphA2 overexpression is associated with angiogenesis in ovarian cancer. *Cancer* 2007; 109(2): 332-340. PMID: 17154180.
29. Youngblood VM, et al. The ephrin A1/EPHA2 signaling axis regulates glutamine metabolism in HER2 positive breast cancer. *Cancer Res* 2016; 76(7): 1825-1836. PMID: 26833123.
30. Mo J, et al. Effect of EphA2 knockdown on melanoma metastasis depends on intrinsic ephrinA1 level. *Cell Oncol* 2020; 43: 655-667. PMID: 32291572.
31. Guo JQ, et al. Ginsenoside Rg3 inhibition of vasculogenic mimicry in pancreatic cancer through downregulation of VE cadherin/EphA2/MMP9/MMP2 expression. *Int J Oncol* 2014; 45(3): 1065-1072. PMID: 24938458.
32. Ma X, et al. The driving mechanism and targeting value of mimicry between vascular endothelial cells and tumor cells in tumor progression. *Biomed Pharmacother* 2023; 165: 115029. PMID: 37343434.
33. Wechman SL, et al. Vascular mimicry: triggers, molecular interactions and in vivo models. *Adv Cancer Res* 2020; 148: 27. PMID: 32723566.
34. Pradip D, et al. Wnt β catenin pathway regulates vascular mimicry in triple negative breast cancer. *J Cytol Histol* 2013; 4(198): 30-32.
35. Chiablaem K, et al. Curcumin suppresses vasculogenic mimicry capacity of hepatocellular carcinoma cells through STAT3 and PI3K/AKT inhibition. *Anticancer Res* 2014; 34(4): 1857-1864. PMID: 24692720.
36. Wang H, et al. Vasculogenic mimicry in prostate cancer: the roles of EphA2 and PI3K. *J Cancer* 2016; 7(9): 1114.
37. Gridley T. Notch signaling in vascular development and physiology. *Dev* 2007; 134(15): 2709-2718. PMID: 17611219.
38. Du J, et al. Hypoxia promotes vasculogenic mimicry formation by inducing epithelial-mesenchymal transition in ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2014; 133(3): 575-583. PMID: 24589413.
39. Maes H, et al. BNIP3 supports melanoma cell migration and vasculogenic mimicry by orchestrating the actin cytoskeleton. *Cell Death Dis* 2014; 5(3): e1127. PMID: 24625986.
40. Enver T, Heyworth CM, Dexter TM. Do stem cells play dice? *Blood* 1998; 92(2): 348-351. PMID: 9657728.
41. Zhang Y, et al. High throughput, label free isolation of cancer stem cells on the basis of cell adhesion capacity. *Angew Chem Int Ed Engl* 2015; 54(37): 10838-10842. PMID: 26190051.
42. Ffrench B, et al. Developing ovarian cancer stem cell models: laying the pipeline from discovery to clinical intervention. *Mol Cancer* 2014; 13(1): 262. PMID: 25495823.
43. Magee JA, Piskounova E, Morrison SJ. Cancer stem cells: impact, heterogeneity, and uncertainty. *Cancer Cell* 2012; 21(3): 283-296. PMID: 22439924.
44. Wilting RH, Dannenberg JH. Epigenetic mechanisms in tumorigenesis, tumor cell heterogeneity and drug resistance. *Drug Resist Updat* 2012; 15(1): 21-38. PMID: 22356866.
45. Csermely P, et al. Cancer stem cells display extremely large evolvability: alternating plastic and rigid networks as a potential mechanism: network models, novel therapeutic target strategies, and the contributions of hypoxia, inflammation and

- cellular senescence. *Semin Cancer Biol* 2015; 30: 42-51. PMID: 24412105.
46. Meacham CE, Morrison SJ. Tumour heterogeneity and cancer cell plasticity. *Nature* 2013; 501(7467): 328-337. PMID: 24048065.
 47. Rapin N, et al. Comparing cancer vs normal gene expression profiles identifies new disease entities and common transcriptional programs in AML patients. *Blood* 2014; 123(6): 894-904. PMID: 24363398.
 48. Bonnet D. Cancer stem cells: lessons from leukaemia. *Cell proliferation*. 2005 Dec;38(6):357-61.
 49. Guo W, Lasky JL, Wu H. Cancer stem cells. *Pediatr Res* 2006; 59: 59-64. PMID: 16549550.
 50. Dean M, Fojo T, Bates S. Tumour stem cells and drug resistance. *Nat Rev Cancer* 2005; 5(4): 275-284. PMID: 15803154.
 51. Donnenberg VS, Donnenberg AD. Multiple drug resistance in cancer revisited: the cancer stem cell hypothesis. *J Clin Pharmacol* 2005; 45(8): 872-877. PMID: 16027397.
 52. Thankamony AP, et al. Cancer stem cell plasticity—a deadly deal. *Front Mol Biosci* 2020; 7: 79. PMID: 32426371.
 53. Liu T, et al. CD133+ cells with cancer stem cell characteristics associates with vasculogenic mimicry in triple-negative breast cancer. *Oncogene* 2013; 32(5): 544-553. PMID: 22469978.
 54. Xu J, et al. Correlation of KAI1, CD133 and vasculogenic mimicry with the prediction of metastasis and prognosis in hepatocellular carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2018; 11(7): 3638.
 55. Lai CY, Schwartz BE, Hsu MY. CD133+ melanoma subpopulations contribute to perivascular niche morphogenesis and tumorigenicity through vasculogenic mimicry. *Cancer Res* 2012; 72(19): 5111-5118. PMID: 22865455.
 56. Chiao MT, et al. CD133+ glioblastoma stem-like cells induce vascular mimicry in vivo. *Curr Neurovasc Res* 2011; 8(3): 210-219. PMID: 21675958.
 57. Cutando A, et al. Role of melatonin in cancer treatment. *Anticancer Res* 2012; 32(7): 2747-2753. PMID: 22753734.
 58. Lerner AB, Case JD, Takahashi Y, Lee TH, Mori W. Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocyteS1. *Journal of the american chemical society*. 1958 May;80(10):2587.
 59. Jung B, Ahmad N. Melatonin in cancer management: progress and promise. *Cancer Res* 2006; 66(20): 9789-9793. PMID: 17047036.
 60. Srinivasan V, et al. Therapeutic actions of melatonin in cancer: possible mechanisms. *Cancer Ther* 2008; 7(3): 189-203. PMID: 18815150.
 61. Cohen M, Lippman M, Chabner B. Role of pineal gland in aetiology and treatment of breast cancer. *Lancet* 1978; 312(8094): 814-816. PMID: 81365.
 62. Walecka-Kapica E, et al. Melatonin and female hormone secretion in postmenopausal overweight women. *Int J Mol Sci* 2015; 16(1): 1030-1042. PMID: 25569084.
 63. Dehghanzad M, et al. The potential therapeutic effect of melatonin in oxaliplatin combination therapy against chemoresistant colorectal cancer cells. *Mol Biol Rep* 2024; 51(1): 348. PMID: 38401018.
 64. Seely D, et al. Adjuvant melatonin for the prevention of recurrence and mortality following lung cancer resection (AMPLCaRe): a randomized placebo

- controlled clinical trial. *Eclin Med* 2021; 33. PMID: 33681747.
65. Hrushesky WJ, et al. Daily evening melatonin prolongs survival among patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Biol Rhythm Res* 2022; 53(7): 1043-1057.
 66. Talaei N, et al. Effect of melatonin on paclitaxel-associated acute and chronic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Pharm Sci* 2021; 28(4): 579-588.
 67. Khorasanchi A, et al. Melatonin supplementation for preventing cancer-related fatigue in patients receiving radiotherapy for early-stage breast cancer: a double-blind placebo-controlled phase III trial. *Am Soc Clin Oncol* 2022. PMID: 37699115.
 68. Seely D, et al. Melatonin as adjuvant cancer care with and without chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Integr Cancer Ther* 2012; 11(4): 293-303. PMID: 22019490.
 69. Liu R, Wang HL, Deng MJ, Wen XJ, Mo YY, Chen FM, Zou CL, Duan WF, Li L, Nie X. Melatonin inhibits reactive oxygen species-driven proliferation, epithelial-mesenchymal transition, and vasculogenic mimicry in oral cancer. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2018; 2018(1):3510970.
 70. Cheng J, et al. Melatonin restricts the viability and angiogenesis of vascular endothelial cells by suppressing HIF-1 α /ROS/VEGF. *Int J Mol Med* 2019; 43(2): 945-955. PMID: 30569127.
 71. Maroufi NF, et al. Inhibitory effect of melatonin on hypoxia-induced vasculogenic mimicry via suppressing epithelial-mesenchymal transition (EMT) in breast cancer stem cells. *Eur J Pharmacol* 2020; 881: 173282. PMID: 32580038.
 72. Yu X, et al. Apatinib induces apoptosis and autophagy via the PI3K/AKT/mTOR and MAPK/ERK signaling pathways in neuroblastoma. *Oncol Lett* 2020; 20(4): 1-1. PMID: 32788939.
 73. Pesco Koplowitz L, et al. A phase I study to evaluate the pharmacokinetics of a new oncology nce, apatinib mesylate tablets, with and without food following single and multiple doses in healthy subjects. *Am Soc Clin Oncol* 2017. PMID: 36330490.
 74. Wang C, et al. Apatinib suppresses cell growth and metastasis and promotes antitumor activity of temozolomide in glioma. *Oncol Lett* 2018; 16(5): 5607-5614. PMID: 30344715.
 75. Nienhüser H, Schmidt T. Angiogenesis and anti-angiogenic therapy in gastric cancer. *Int J Mol Sci* 2017; 19(1): 43. PMID: 29295534.
 76. Hu X, et al. Multicenter phase II study of apatinib in non triple negative metastatic breast cancer. *BMC Cancer* 2014; 14: 1-8. PMID: 25376790.
 77. Nienhüser H, Schmidt T. Angiogenesis and anti-angiogenic therapy in gastric cancer. *Int J Mol Sci* 2018; 19(1): 43. PMID: 29295534.
 78. Zhao D, Hou H, Zhang X. Progress in the treatment of solid tumors with apatinib: a systematic review. *Onco Targets Ther* 2018; 11: 4137. PMID: 30050305.
 79. Hu X, et al. Multicenter phase II study of apatinib, a novel VEGFR inhibitor in heavily pretreated patients with metastatic triple negative breast cancer. *Int J Cancer* 2014; 135(8): 1961-1969. PMID: 24604288.
 80. Wang H, et al. Association of apatinib and breast cancer: a systematic review and meta-

- analysis. *Surg Oncol* 2022; 44: 101818. PMID: 24604288.
81. Mi YJ, et al. Apatinib (YN968D1) reverses multidrug resistance by inhibiting the efflux function of multiple ATP binding cassette transporters. *Cancer Res* 2010; 70(20): 7981-7991. PMID: 20876799.
 82. Wei B, et al. Apatinib suppresses tumor progression and enhances cisplatin sensitivity in esophageal cancer via the Akt/ β catenin pathway. *Cancer Cell Int* 2020; 20: 1-13. PMID: 32514243.
 83. Jia X, et al. Apatinib suppresses the proliferation and apoptosis of gastric cancer cells via the PI3K/Akt signaling pathway. *J BUON* 2019; 24(5): 1985-1991. PMID: 31786865.
 84. Qiu H, et al. Apatinib, a novel tyrosine kinase inhibitor, suppresses tumor growth in cervical cancer and synergizes with paclitaxel. *Cell Cycle* 2018; 17(10): 1235-1244. PMID: 29886786.
 85. Liu ZJL, et al. In vitro and in vivo apatinib inhibits vasculogenic mimicry in melanoma MUM-2B cells. *PLoS One* 2018; 13(7): e0200845. PMID: 30052652.
 86. Maroufi NF, et al. Effect of apatinib plus melatonin on vasculogenic mimicry formation by cancer stem cells from breast cancer cell line. *Breast Cancer* 2022; 1-14. PMID: 34725795.
 87. Li J, et al. Safety and efficacy of apatinib in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma after the failure of two or more lines of chemotherapy (AHEAD): a prospective, single arm, multicenter, phase IV study. *BMC Med* 2023; 21(1): 173. PMID: 37147645.
 88. Huang L, et al. Apatinib induces zebrafish hepatotoxicity by inhibiting Wnt signaling and accumulation of oxidative stress. *Environ Toxicol* 2023; 38(11): 2679-2690. PMID: 37551640.
 89. Ciavardelli D, et al. Breast cancer stem cells rely on fermentative glycolysis and are sensitive to 2 deoxyglucose treatment. *Cell Death Dis* 2014; 5(7): e1336. PMID: 25032859.
 90. Deng M, et al. Apatinib exhibits anti leukemia activity in preclinical models of acute lymphoblastic leukemia. *J Transl Med* 2018; 16: 1-10. PMID: 29490645.
 91. Lu W, et al. Apatinib has anti tumor effects and induces autophagy in colon cancer cells. *Iran J Basic Med Sci* 2017; 20(9): 990. PMID: 29085592.
 92. Li X, et al. Novel role of apatinib as a multi target RTK inhibitor in the direct suppression of hepatocellular carcinoma cells. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2018; 1864(5): 1693-1701. PMID: 29486282.
 93. Chen L, et al. Apatinib inhibits glycolysis by suppressing the VEGFR2/AKT1/SOX5/GLUT4 signaling pathway in ovarian cancer cells. *Cell Oncol* 2019; 42: 679-690. PMID: 31325096.
 94. Ding J, et al. Apatinib exerts anti tumour effects on ovarian cancer cells. *Gynecol Oncol* 2019; 153(1): 165-174. PMID: 30651189.