REVIEW ARTICLE

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

Nazila Fathi Maroufi[1],
Mohsen Rashidi[2]

[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)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-27]

مروری

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و پنجم شماره ۲۴۴ اردیبهشت سال ۱۴۰۴ (۲۰۹-۱۹۴)

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

نازیلا فتحی معروفی[1]
محسن رشیدی[2]

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 مهم ترین دلایل متاستاز سرطان و مقاومت به دارو است. این ساختارها از سلول های تومور بدون دخالت سلول های اندوتلیال تشکیل می شوند. ملاتونین به عنوان یک هورمون طبیعی در بدن اثرات ضد توموری خود را می تواند از طریق تاثیرات آنتی اکسیدانی، آنتی تکثیری، القای آپوپتوز، ممانعت از تهاجم و متاستاز سلول های سرطانی اعمال می کند. 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 محدودیت های درمانی ناشی از این ساختارها شوند. در مطالعه مروری حاضر، اثرات ملاتونین و آپاتینیب بر تشکیل ساختارهای شبه عروقی در سرطان های مختلف مورد بررسی قرار گرفت و 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 متاستاتیک مورد استفاده قرار گیرند.

واژه های کلیدی: ملاتونین، آپاتینیب، ساختار های 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 عمدتا به علت پیشرفت تومور و گسترش متاستاتیک است. این فرآیند نیاز به رگ زایی مجدد دارد که مواد مغذی مورد نیاز برای سلول‌های سرطانی

مولف مسئول: محسن رشیدی-ساری، کیلومتر ۱۸ جاده خزرآباد، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران **Email:** dr.mohsenrashidi@yahoo.com
۱. دکترای بیوشیمی بالینی، گروه بیوشیمی و ازمایشگاهای بالینی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز ایران
۲. استادیار، گروه داروسازی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران
تاریخ دریافت : ۱۴۰۳/۱۰/۸ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۴۰۳/۱۰/۱۸ تاریخ تصویب : ۱۴۰۳/۱۲/۱۲

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-27]

را فراهم کرده و مواد زاید تولید شده توسط سلول‌های سرطانی را دفع می‌کند(۱). عموما تصور می‌شود که آنژیوژنز 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 آنژیوژنز نتایج محدودی داشته است و حتی بعد از درمان‌های آنژیوژنیک 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 مکانیسم ها، مکانیسم تشکیل ساختارهای شبه عروقی یا Vascular Mimicry (VM) است(۴). به نظر می‌رسد که ساختارهای VM از سلول‌های تومور بدون دخالت سلول‌های اندوتلیال تشکیل می‌شوند که توسط رنگ‌آمیزی اسید پریودیک 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 درگیر 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.

ملاتونین، 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 ملاتونین دارای خواص ضد سرطانی قابل توجهی است. این هورمون از طریق مکانیسم‌های متعددی مانند اثرات القایی بر میزان آپوپتوز، و اثرات مهاری 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 آنژیوزنزی 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 تاثیرات ضد توموری آپاتینیب و ملاتونین، 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 پدیده ای است که در آن سلول‌های تومور ساختارهای کانال مانند عروقی برای به دست آوردن مواد مغذی بدون مشارکت سلول‌های اندوتلیال را می‌دهند. این کانال ها حاوی مقادیر بالا لامینین بوده و در این فضاهای کانال مانند سلول‌های تومور در دیواره ها حضور دارد و حاوی اریتروسیت‌ها و پلاسما هستند(۱۱). این کانال‌ها برای جریان سریع سلول های 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-27]

عروقی در مقاومت آنتی‌آنژیوژنز 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 آنژیوژنز می توانند به درمان بهتر یاری رساند(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 متالوپروتئینازها،کلادین‌ها، سیکلو اکسیژناز ۲ و ... نقش دارند. از جمله مولکول‌های مهم درگیر 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 رگ‌زایی بسیار مهم است. هرچند عوامل افزایش‌دهنده بیان VE-کادهرین، به طور دقیق مشخص نیست، اما در هپاتوسلولار کارسینوما به نظر می‌رسد که ناشی از twist1 باشد، به‌طوری که این فاکتور ترجمه به پروتومر ژن VE-کادهرین، اتصال یافته و باعث افزایش فعالیت آن می‌شود(۲۰). یکی از مکانیسم های 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 EphA2در 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 می تواند به‌طور 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 متالوپروتئینازها 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 به‌عنوان یک پیش نیاز برای تشکیل ساختارهای شبه عروقی می‌باشد. بیان بالای ماتریکس متالوپروتئینازها در سرطان تخمدان و پستان به تشکیل ساختارهای شبه عروقی کمک می کند. ماتریکس متالوپروتئینازهای ۲، ۹

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-27]

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

مسیرهای سیگنالینگ مهم در تشکیل ساختارهای شبه عروقی

مسیر سینالینگ 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 رگ زایی ایفا می‌کند که بالاخص نقش مولکول WNT5a بسیار برجسته است. این مولکول به عنوان یک القا کننده 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 درگیر 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 متالوپروتئیناز۲ شده و در نهایت باعث شکاف در زنجیرهای لامینین و تولید قطعات زنجیره های لامینینی می‌شود که این قطعات به فضای خارج سلولی ترشح شده و باعث افزایش مهاجرت سلولی سرطانی مانند سرطان سینه، کولون و هپاتوما می گردد. 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 factorβ 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 می گردد. Notch یک رسپتور 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 بلوکه 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-27]

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 می‌شود و در نتیجه هیپوکسی به عنوان یک آغازگر برای مسیرهای سیگنالینگ درگیر در تشکیل ساختارهای شبه عروقی مطرح است(۳۸). هیپوکسی هم‌چنین 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* می‌باشد. در شرایط هیپوکسی بیان این پروتئین به شدت افزایش می‌یابد 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 اکتین‌های سیتواسکلتون می‌دهد و خاموش‌سازی بیان این پروتئین کاملا از تشکیل ساختارهای شبه عروقی ممانعت می‌کند و باعث ایجاد تغییرات در سایز و شکل سلولی، تشکیل های فیبرهای استرس اکتین و کاهش اتصالات می‌شود(۳۹).

نقش سلول‌های بنیادی در تشکیل ساختارهای شبه عروقی

سلول‌های بنیادی سرطانی به عنوان عامل اصلی بروز سرطان مطرح شده‌اند(۴۰). این سلول ها دارای قابلیت خودنوسازی بوده و می‌توانند به سلول‌های سرطانی بالغ تمایز یابند. سلول‌های بنیادی سرطانی مشابه سلول‌های بنیادی طبیعی بوده و از نظر خصوصیات خودنوسازی و متابولیکی شباهت زیادی به سلول‌های بنیادی طبیعی دارند(۴۱، ۴۲). با این وجود بین سلول‌های بنیادی سرطانی و طبیعی تفاوت‌هایی دیده شده است. این تفاوت‌ها منجر به ایجاد سلول‌های 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 می‌کند(۴۳، ۴۴). تحقیقات نشان داده‌اند که سلول‌های بنیادی سرطانی از تغییرات ژنتیکی که در یک جمعیت سلولی رخ می‌دهد، ایجاد شده و به دنبال تشکیل این سلول‌ها، نقشه بیان ژنی در سلول‌های سرطانی دستخوش تغییر می‌شود(۴۵، ۴۶). این تغییرات در سلول‌ها می‌تواند منجر به بیان غیر نرمال برخی ژن‌ها و خاموش یا کم شدن بیان برخی ژن‌های دیگر شود. این تغییرات ژنتیکی منجر به ایجاد جمعیت‌های متفاوتی شده که هرکدام در مواجهه با داروهای ضد توموری، پاسخ‌های متفاوتی از خود نشان می‌دهند(۴۷). نظریه وجود سلول‌های بنیادی سرطانی در یک جمعیت توموری برای اولین بار توسط Bonnet و همکاران مطرح شد، آن‌ها با مشاهده یک سیستم شبه خونی در لوکمیا، یک جمعیت کوچک سلولی با قابلیت کلون‌زایی را شناسایی کردند که خصوصیات آن‌ها شبیه به سلول‌های بنیادی خونی بود. با توجه به طبیعت کلون‌زایی و ناهمگن بودن تومورها، آن‌ها پیشنهاد کردند که یک جمعیت سلولی نادر در سرطان‌ها وجود دارند که شبیه سلول‌های بنیادی عمل کرده و مسئول رشد تومور و متاستاز هستند(۴۸). نکته مهم‌تر این که چنین بافت‌های غیر نرمالی می‌توانند حتی در مناطق دورتر از بافت مبدا، سبب ایجاد تومور ثانویه شوند که خصوصیات تومور اولیه را به ارث می‌برند(۴۹). بنابراین با کشف سلول‌های بنیادی سرطانی، دیدگاه جدیدی در سرطان شناسی با هدف قرار دادن این سلول‌ها به‌منظور یافتن راهکارهای جدید درمانی مد نظر قرار گرفته است(۵۰). به‌نظر می‌رسد سلول‌های بنیادی نرمال نیز مقاومت بالایی در برابر داروهای شیمی درمانی نسبت به سلول‌های بالغ دارند که دلیل اصلی آن مشخص نیست، اما احتمالا با میزان بالای بیان پروتئین‌های آنتی آپاپتوتیک یا ترانسپورترهای ABC مرتبط است(۵۱). سلول‌های بنیادی سرطانی در رشد و حفظ تومور نقش دارند. هم‌چنین تصور بر این است که این سلول‌ها نقش مهمی در متاستاز توموری داشته باشند، ولی مکانیسم‌های درگیر در آن به‌درستی شناخته نشده است. تشکیل فرآیندی است که نیازمند پاسخ آداپتیو

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-27]

سلول‌های سرطانی و Plasticity سلول‌ها است. سلول‌های بنیادی سرطانی سلول‌هایی در توده‌های توموری هستند که دارای بالاترین میزان Plasticity را دارند(۵۲). اخیرا 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(۵۶-۵۴). ممکن است که قدرت سلول‌های بنیادی سرطانی در متاستاز و مقاومت به درمان ناشی ازقدرت تشکیل VM توسط این سلول‌ها باشد.

نقش ملاتونین در مهار تشکیل ساختارهای شبه عروقی

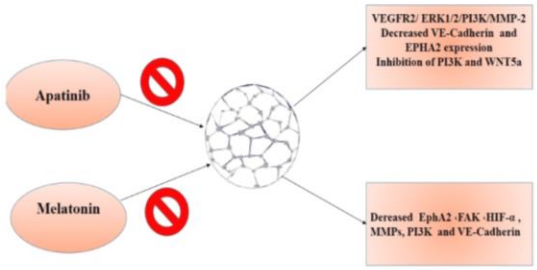
ملاتونین هورمونی است که به‌طور عمده از غده پینه آل در مغز و به‌طور جزئی از دیگر قسمت‌های بدن نظیر دستگاه گوارش، رتینال، پوست و لنفوسیت ترشح می‌شود(۵۷). این هورمون برای اولین بار در سال ۱۹۵۹ توسط لرنر از غده پینه آل گاوی جداسازی شد(۵۸). ملاتونین نقش مهمی در بسیاری از عملکردهای بیولوژیک بدن نظیر تنظیم 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 اکثرا 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 آمینه تریپتوفان ساخته می‌شود. پس از ورود این اسید آمینه به‌صورت فعال به سلول‌های پینه آل، طی دو مرحله ابتدا به ۵-هیدروکسی تریپتوفان و سپس به سروتونین تبدیل می شود. سروتونین بواسطه آنزیم N-استیل ترانسفراز استیله 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 می گردد. 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(۶۲،۶۱). 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 هپاتوسلولارکارسینوما 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، آنتی‌آنژیوژنزیس، ضد التهابی و تعدیل و کاهش بیان انکوژن‌ها اعمال می‌کند(۵۷، ۶۳). در این زمینه مطالعات نشان داده است که ملاتونین در مهار متاستاز و آنژیوزنز تومورهای سرطان پستان نقش دارد(۲۲).

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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-27]

پرداخته‌اند. به عنوان مثال در سرطان ریه، درمان کمکی با ملاتونین هیچ تاثیر 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 تاثیرات 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 مهاری ملاتونین بر تشکیل ساختارهای شبه عروقی نشان داده است که احتمالا 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 سلول های 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 EphA2، FAK، HIF-α، MMPs، PI3K و VE-Cadherin اشاره کرد که به عنوان اهداف پایین دستی ملاتونین در نظر گرفته می‌شوند و در شکل گیری ساختارهای شبه عروقی نقش دارند (تصویر شماره ۱)(۷۱-۶۹). اخیرا نیز اثر مهاری 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 مهاری ملاتونین و آپاتینیب بر تشکیل ساختارهای شبه عروقی

نقش آپاتینیب در مهار تشکیل ساختارهای شبه عروقی

آپاتینیب یک مولکول کوچک است که از والاتینیب مشتق شده است و دارای وزن ۴۹۳/۱۷۸ گرم در مول می‌باشد. فرمول شیمیایی آپاتینیب C25H27N5O4S است. آپاتینیب هم‌چنین به عنوان Apatinib mesylate وYN968D1 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 به‌صورت صنعتی تولید شده است(۷۳). آپاتینیب به عنوان یک مهار کننده جدید تیروزین کیناز معرفی شده است که عمدتا می‌تواند رسپتور فاکتور رشد اندوتلیال عروقی نوع ۲ تیروزین کیناز را سرکوب کند(۷۴). آپاتینیب می‌تواند به‌طور انتخابی به دومن اتصال ATP داخل

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-27]

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(۷۵،۷۶). همچنین آپاتینیب می‌تواند گیرنده‌های دیگر مانند c-kit، PDGFR-β، Ret و c-src را مهار می‌کند، در حالی که تاثیری در مهار برخی از گیرنده‌های مشابه مانند EGFR، Her-2 و FGFR ندارد(۷۷، ۷۸). آپاتینیب به عنوان یک داروی جدید ضد آنژیوزنز 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 آنژیوزنز 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 به‌سایر 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 مهاری 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 به‌عنوان 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 رگزایی در سلول های سرطانی ملانوما در شرایط in vitro و in vivo 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 آنژیوزنز (۷۴، ۸۵، ۸۹، ۹۰)	- آپاتینیب مسیر VEGFR2/ERK1/2/PI3K/MMP-2 را در سلول های سرطانی ملانوما مهار می کند. - آپاتینیب بیان پروتئین p-VEGFR2 ، p-Akt و p-ERK را در سرطان گلیوما سرکوب می کند.
القای آپوپتوز در سلول های سرطانی (۹۱، ۹۳).	- آپاتینیب مسیر VEGFR2/STAT3/BCL-2 را در سلول های سرطانی استئوسارکوما مهارمی کند. - پاتینیب مسیرهای پایین دستی VEGFR2 را تعدیل می کند،از جمله، PI3K,MAPK, STAT3 در سلول های سرطانی ALL - آپاتینیب سطوح Bcl-2 ، p-PI3K و p-Akt را در سلول های سرطانی هپاتوسلولار کارسینوما کاهش می دهد. - آپاتینیب بیان *Bax* و کاسپاز ۳ را در سلول های سرطانی کولون تحریک می کند.
مهار تکثیر سلولی در سلولهای سرطانی (۹۱)	- آپاتینیب مسیرهای MAPK/Erk و PI3K/Akt را در سلول های سرطانی کولون مهار می کند.
مهار تهاجم و متاستاز در سلولهای سرطانی (۹۳، ۹۴)	- آپاتینیب باعث مهار مسیرهای پیام دهی JAK/STAT3 و PI3K/Akt می شود. - آپاتینیب گلیکولیز سلول های سرطانی را از طریق مسیر سیگنالینگ VEGFR2/AKT1/GSK3β/ SOX5/GLUT4 مهار می کند.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-27]

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 بیش تر 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-Cadherinو 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. یافته های 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 به‌طور 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 نتیجه گیری 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 بیماری های 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 هدف گذاری 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 چرخه های 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 سلول های بنیادی سرطانی باشد. از طرفی متاستاز و تهاجم سرطان نیازمند ایجاد عروق جدید است. پیش از این رگ‌زایی تنها

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-27]

راهکار سرطان برای متاستاز و تهاجم محسوب می‌شد. 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 سلول‌های اندوتلیال ایجاد می‌کنند. مشخص شده است که تشکیل ساختارهای شبه عروقی نقش قابل توجهی در متاستاز و تهاجم سرطان دارد. 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. 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 پستان متاستاتیک مورد استفاده قرار گیرند.

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 محدودیت‌های مهم مطالعات بررسی شده بود. از طرفی مکانیسم‌های پیچیده در اثرات ملاتونین و آپاتینیب بر تشکیل شاختارهای شبه عروقی درگیر هستند که به‌طور دقیق مشخص نشده‌اند 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 محدودیت‌های مطالعات بررسی شده بود. بنابراین پیشنهاد می‌شود که مطالعات بلندمدت جهت بررسی تاثیرات ملاتونین و آپاتینیب بر روی بقای بیماران از طریق تاثیر بر تشکیل ساختارهای شبه عروقی صورت گیرد.

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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-27]

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 20 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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-27]

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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-27]

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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-27]

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. Talaee 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-drivenproliferation,epithelial-mesenc hymal 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-1α/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-

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-27]

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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-27]