
اساس مولکولی بیماری‌ها

سرطان‌های گوارشی (مری، معده، روده بزرگ) و پستان، بیماری‌های خود ایمنی (آرتریت روماتوئید و مالتیپل اسکلروزیس) و غدد متابولیک (تیروئید و دیابت)

مؤلفین:

دکتر سمانه عرب

دکترای تخصصی پزشکی مولکولی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی سمنان
مرکز تحقیقات سلول‌های بنیادی سیستم عصبی

دکتر سمیرا اصغرزاده

دکترای تخصصی پزشکی مولکولی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد

دکتر زهرا برزویی

دکترای تخصصی بیولوژی تولیدمثل، استادیار دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

دکتر فاطمه طاهری

دکترای تخصصی بیولوژی تولیدمثل، استادیار دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد

ویراستاران:

دکتر سمیرا اصغرزاده

دکترای تخصصی پزشکی مولکولی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد

دکتر محمدرضا محمودیان ثانی

دکترای تخصصی پزشکی مولکولی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز
مرکز تحقیقات بیماری‌های تالاسمی و هموگلوبینوپاتی

عنوان و نام پدیدآور	اساس مولکولی بیماری‌ها: سرطان‌های گوارشی (مری، معده، روده بزرگ) و پستان، بیماری‌های خودایمنی (آرتزیت روماتوئید و مالتیپل اسکروزیس) و غدد متابولیک (تیروئید و دیابت)/مؤلفین سمانه عرب ... او دیگران؛ ویراستاران سمیرا اصغرزاده مرغملکی، محمدرضا محمودیان ثانی.
مشخصات نشر	تهران: رویان پژوه، ۱۴۰۲.
مشخصات ظاهری	ص: ۲۰۲.
شابک	۹۷۸-۶۲۲-۳۲۰-۲۳۱-۵
وضعیت فهرست نویسی	فیبا
یادداشت	مؤلفین سمانه عرب، سمیرا اصغرزاده، زهرا برزویی، فاطمه طاهری.
یادداشت	کتابنامه.
موضوع	سرطان -- جنبه‌های مولکولی / Cancer -- Molecular aspects / آسیب‌شناسی مولکولی / Pathology, Molecular بیماری‌های خودایمنی -- جنبه‌های مولکولی / Autoimmune diseases -- Molecular aspects سرطان -- تشخیص مولکولی / Cancer -- Molecular diagnosis
شناسه افزوده	عرب، سمانه، ۱۳۶۰ -
شناسه افزوده	اصغرزاده مرغملکی، سمیرا، ۱۳۶۴-، ویراستار
شناسه افزوده	محمودیان ثانی، محمدرضا، ۱۳۶۲-، ویراستار
رده بندی کنگره	RC۲۶۸/۴
رده بندی دیویی	۶۱۶/۹۹۴۰۴۲۱
شماره کتابشناسی ملی	۹۲۸۳۳۷۸



اساس مولکولی بیماری‌ها

سرطان‌های گوارشی و پستان، بیماری‌های خود ایمنی و غدد متابولیک

مؤلفین: دکتر سمانه عرب، دکتر سمیرا اصغرزاده، دکتر زهرا برزویی، دکتر فاطمه طاهری
ویراستاران: دکتر سمیرا اصغرزاده، دکتر محمدرضا محمودیان ثانی

ناشر: رویان پژوه
نوبت چاپ: اول - ۱۴۰۲
صفحه آرا: مصطفی ابدان
چاپ و صحافی: نور
قطع و تعداد صفحات: وزیری - ۲۰۲
شمارگان: ۱۰۰ نسخه
بها: ۲۹۸۰۰۰ تومان



شابک: ۹۷۸-۶۲۲-۳۲۰-۲۳۱-۵

کلیه حقوق مادی و معنوی اثر متعلق به ناشر است و هرگونه تکثیر، بازنویسی، خلاصه برداری و یا برداشت به هر نحوی بدون اجازه کتبی از ناشر مجاز نبوده و منجر به پیگرد قانونی می‌باشد.

دفتر نشر و نمایشگاه دائمی: تهران، خیابان انقلاب، بین ۱۲ فروردین و منبری جاوید (روبروی دبیرخانه دانشگاه تهران)

تلفن: ۶۶۹۷۰۷۴۰ - ۶۶۴۸۶۳۷۳

ساختمان کتاب‌های جیبی، طبقه سوم

[www. RPpub. ir](http://www.RPpub.ir)

فهرست

۷	پیشگفتار.....
۹	فصل ۱: سرطان مری.....
۲۵	فصل ۲: سرطان معده.....
۴۵	فصل ۳: سرطان روده بزرگ.....
۶۹	فصل ۴: سرطان پستان.....
۱۰۷	فصل ۵: تیروئید.....
۱۲۵	فصل ۶: آرتريت روماتوئيد.....
۱۵۱	فصل ۷: مالتیپل اسكروزیس.....
۱۷۳	فصل ۸: دیابت.....
۱۹۷	واژه یاب.....

پیشگفتار

حمد و ستایش بی حد به درگاه الهی و تقدیم درودها و سلام‌ها به پیشگاه بی کرانه‌های علم و حکمت خاندان عصمت و طهارت علیهم‌السلام.

در سالیان گذشته با تحول گسترده در روش‌های تحقیق و شناخت مکانیسم‌های سلولی و مولکولی و ناموفق بودن برخی از روش‌های درمانی، لزوم ارزیابی روند بیماری‌ها و درمان آن از دیدگاه مولکولی پدید آمد. با این دیدگاه تخصصی جدید بنام پزشکی مولکولی متولد شده است که ارتباط بین علوم پایه و علوم بالینی را ایجاد کند. پزشکی مولکولی (Molecular Medicine): شاخه وسیعی از دانش پزشکی است که علوم پایه و پزشکی را در جهت شناسایی اساس مولکولی و خطاهای ژنتیکی بیماری‌ها به‌منظور یافتن راه‌های پیشگیری، تشخیص و مداخله‌های مولکولی برای اصلاح بیماری‌ها به کار می‌گیرد. چشم انداز پزشکی مولکولی به نقش پزشکی فردی بر پایه تشخیص و درمان مؤثر در هر فرد تأکید دارد.

اساس مولکولی بیماری‌ها، جز دروس تائید شده‌ی وزارت بهداشت و اجباری برای دانشجویان دکتری پزشکی مولکولی است که رسالت آن درک اساس مولکولی بیماری‌های مختلف به‌منظور کسب اطلاعات لازم در مدیریت و مراقبت بیماری‌ها جهت تشخیص‌های مولکولی و ژن درمانی بیماری‌ها است. این کتاب اولین کتاب اساس مولکولی تألیفی در ایران است که توسط متخصصین این رشته تألیف شده است.

کتاب اساس مولکولی بیماری‌ها در دو جلد طراحی شده است و سعی کرده تمام سرفصل‌های مربوط به این واحد درسی را در برگیرد. در جلد یک این کتاب به اساس مولکولی بیماری‌های تخریب‌کننده‌ی عصبی، بیماری‌های خونی، بیماری‌های زنان و بیماری‌های ارولوژی پرداخته است و در جلد دو این کتاب اساس مولکولی بیمارهای خود ایمنی، بیماری‌های غدد و متابولیسم و سرطان‌ها گوارشی و سینه مورد بررسی قرار گرفته است. در بررسی هر بیماری، علاوه بر بررسی پاتوژنز مولکولی بیماری به بررسی نشانگرهای زیستی و درمان‌هایی بر اساس مولکولی بیماری (مانند سلول درمانی، ژن درمانی، ایمونوتراپی و ...) نیز توصیف شده است.

مخاطبین اصلی این کتاب علاوه بر متخصصین پزشکی مولکولی متخصصین گروه‌های مختلف پزشکی بالینی شامل مغز و اعصاب، قلب و عروق، گوارش (مری، معده، روده، ...)، زنان، ارولوژی، اسم و آلرژی، انکولوژی، هماتولوژی می‌تواند باشد.

در نوشتن این کتاب از همراهی و مشاوره متخصصان رشته پزشکی مولکولی از جمله دکتر حمیدرضا رحیمی استادیار دانشگاه علوم پزشکی مشهد که در این زمینه ما را یاری دادند، نهایت سپاسگزاری را داریم. با توجه به جوان بودن مولفین این مجموعه، یقیناً این اثر عاری از خطا و اشتباه نمی‌باشد. امیدواریم خوانندگان گرامی که این مجموعه را مطالعه کنند، مؤلفان را از نظرات، پیشنهادات و انتقادات ارزشمند خود آگاه سازند.

مؤلفان

فصل ۱

سرطان مری

۱-۱- مقدمه

سرطان مری پنجمین سرطان شایع در کشورهای در حال توسعه با بقای پنج ساله کمتر از ۵ درصد است. این شیوع براساس مناطق جغرافیایی از ۲۰ در ۱۰۰،۰۰۰ در ایالات متحده تا ۱۶۰ در ۱۰۰،۰۰۰ در چین متغیر است. کمربند سرطان مری با تقریباً ۶۰٪ سرطان مری در جهان از شمال ایران و قزاقستان به مناطق خاصی از چین گسترش می‌یابد. استعداد ژنتیکی می‌تواند به‌طور بالقوه در پیشرفت سرطان مری مؤثر باشد. بیشتر مطالعات در ایران و چین نشان داد که شیوع این بیماری در میان نزدیکان بیماران دو برابر بیشتر از کسانی است که سابقه خانوادگی ندارند. اکثر موارد مبتلا از نوع سلول‌های کارسینومای سنگفرشی مری^۱ (ESCC) و آدنو کارسینوما^۲ (ADC) می‌باشند و شایع‌ترین نوع سرطان مری از نظر بافتی ESCC می‌باشد. یک منطقه با خطر بالا برای سرطان مری در شمال شرقی ایران (استان گلستان) وجود دارد که در مطالعات قبلی نشان داده شده است که مجموعه‌ای از عوامل ارثی در بروز بالای این سرطان در این منطقه نقش دارند؛ بنابراین، تغییرات ژنتیکی می‌تواند به‌عنوان یک استعداد ژنتیکی در افزایش یا کاهش احتمال ESCC در ایران در نظر گرفته شود. البته عوامل محیطی نیز در ایجاد این بیماری نقش دارند. از عوامل خطر می‌توان به رژیم غذایی، رفلاکس معده به مری مکرر، مصرف الکل و تنباکو، چاقی و برخی ویروس‌ها اشاره کرد. عفونت با هلیکوباکتر پیلوری به ویژه سویه CagA (+) که به‌عنوان عامل خطر سرطان معده در نظر گرفته می‌شود، به‌عنوان عامل محافظت‌کننده در برابر سرطان مری در نظر گرفته می‌شود. بیماری مری بارت^۳ (BE) که تغییر شکل اپی تلیوم سنگفرشی نرمال به مورفولوژی ستونی متاپلاستیک است، از عوامل مستعد کننده فرد به ADC شناخته شده است. تخمین زده شده که ۱۰٪ افراد مبتلا به مری بارت به ADC دچار می‌شوند، به عبارتی مری بارت ۳۰ تا ۱۲۵ برابر خطر سرطان را افزایش می‌دهد.

1. Esophageal squamous cell carcinoma (ESCC)
2. Adenocarcinoma (ADC)
3. Barrett's esophagus (BE)

۲-۱- انواع اختلالات در بیماران مبتلا به سرطان مری

۱-۲-۱- ژن‌های مهار کننده تومور

۱-۱-۲-۱- p53

جهش p53 یکی از موارد شایع جهش در سرطان‌های انسانی است و این ژن به‌طور گسترده‌ای در سرطان مری بررسی شده است. مطالعات LOH نشان می‌دهد که از دست دادن p53 (واقع در کروموزوم ۱۷p) یک اتفاق مهم در سرطان مری است. میزان بروز جهش p53 در این بیماری ۹۳٪ گزارش شده است، اما احتمالاً نزدیک به ۵۰ درصد است. بیشترین موارد جهش در ناحیه اتصال به DNA پروتئین که به‌وسیله آگزون ۵ کد می‌شود اتفاق می‌افتد. انواع کمتر شایع تر جهش‌ها در داخل این دومن هسته‌ای گزارش شده است. افزایش بروز جهش p53 به‌صورت تغییر بافت شناسی از هایپر پلازی به دیس پلازی ذکر شده است.

۱-۲-۱-۲-۱- p21

ژن p21 به‌عنوان ژن مهار کننده تومور عمل می‌کند و رونویسی آن توسط هر دونوع وابسته و مستقل از p53 تنظیم شود. p21 به‌عنوان یک بازدارنده CDK عمل می‌کند و باعث توقف چرخه سلولی در مرحله G1 می‌شود. بیان p21 تقریباً در ۵۰ درصد از تومورهای مری حفظ می‌شود؛ درحالی‌که بیان p21 عمدتاً در سلول‌های لایه بازال در مخاط طبیعی مری، گزارش شده است اما بیان آن در بافت نئوپلاستی محدود به لایه‌های اپیتلیال فوقانی است. تجزیه و تحلیل توالی p21 در سرطان‌های مری در جمعیتی در هند نشان داد که ۸۴ درصد از بیماران در کدون ۱۴۹ تنوع نشان می‌دهند که به‌طور قابل توجهی بالاتر از ۱۶ درصد از ۵۰ فرد عادی بود. پلی مورفیسمی که در این کدون رخ داده است تقریباً به‌طور انحصاری هنگامی است که p53 جهش پیدا نکرده است. این نتیجه نشان می‌دهد که این تغییر ممکن است نقش مهمی در مسیر تنظیمی p21 وابسته به p53 بازی کند. میزان بقای پنج‌ساله در بیمارانی که بیان p21 بالا و پایین بود به ترتیب ۶۸ درصد و ۳۱ درصد بود. p21 همچنین بقا بعد از شیمی‌درمانی کمکی را پیشگویی می‌کند؛ نرخ بقا ۵ ساله در تومورهای p21 مثبت و p21 منفی به ترتیب ۵۰ و ۱۳ درصد بود. یک مطالعه از ۱۷۲ مورد بیمار تحت جراحی دریافت که بیان p21 بالا به‌طور شگفت‌انگیزی با بقای ضعیف ارتباط دارد.

۱-۲-۱-۳-۱- p27

به نظر می‌رسد p27 عضو خانواده p21، یک ژن مهار کننده تومور در تعدادی از تومورهای جامد باشد. کاهش سطح p27 در حدود ۴۰ درصد از سرطان‌های مری گزارش شده است. از دست دادن p27 به‌ندرت یکی از ویژگی‌های متاپلازی است اما در ضایعات مراحل میانی یافت شده است. مطالعات متناقض نشان داده‌اند که از دست دادن p27 با بدتر شدن بقا در ارتباط است یا بر بقا تأثیری ندارد و یا باعث بهبود بقا می‌شود.

۱-۲-۱-۴- p15 و p16

مشابه p21 و p27، اعضای خانواده INK4 کمپلکس سیکلین D/CDK4/6 را مهار کرده و باعث توقف در مرحله G1 سیکل سلولی می‌شود. علاوه بر از دست دادن عملکرد از طریق LOH یا جهش، هایپرمتیلاسیون منطقه پروموتور p16 به نظر می‌رسد نقش مهمی در خاموش کردن رونویسی آن در بسیاری از سرطان‌ها دارد. این ژن به طور گسترده در هر دو کارسینومای سلول سنگفرشی (SCC) و ADC مورد مطالعه قرار گرفته است. تغییر p15 خوب تعریف نشده است اما به دلیل شباهت در عملکرد این دو پروتئین و محل آن‌ها در موقعیت 9p21 در اینجا مورد بحث قرار گرفته است. از بین رفتن هتروزایگزوم کروموزوم 9p در ۳۰ تا ۵۰ درصد SCCها اتفاق می‌افتد. کاهش بیان p16 تقریباً ۵۰ تا ۸۶ درصد گزارش شده است. غیرفعال سازی p16 در ADC، همانند SCC، توسط هایپر متیلاسیون و (به میزان کمتری) جهش انجام شده است. در مقایسه با SCC، جهش p16 در ADC، یک اتفاق نادر نیست و تقریباً در ۲۵ درصد نمونه‌ها وجود دارد.

۱-۲-۱- ژن‌های پیش برنده تومور

۱-۲-۲-۱- سیکلین D1

ژن سیکلین D1، واقع در کروموزوم 11q13، پروتئینی را رمزگذاری می‌کند که با یک پروتئین کیناز وابسته به سیکلین (CDK) ترکیب می‌شود، Rb را فسفریله کرده و از پیشرفت فاز G1 به فاز S را پیش می‌برد. بیان تصور می‌شود که بیان بیش از حد سیکلین D1 بر چک پوینت‌های فاز G1 غلبه کرده و باعث تکثیر سلول‌های توموری می‌شود. اهمیت آن در SCC به طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته است، اما نقش آن در ADC مشخص نیست. بیان بالای سیکلین D1 در SCC مری در ۲۳ تا ۷۳ درصد نمونه‌های توموری گزارش شده است و به نظر می‌رسد سطح بیان بین ضایعات دیسپلاستیک و کارسینوماها نسبتاً ثابت است. بیان سیکلین D1 با نشانگرهای تکثیری ارتباط دارد و آن را به عنوان یک پروتئین حیاتی برای پیشرفت تومور مطرح می‌سازد.

اغلب به نظر می‌رسد بیان بالای حد سیکلین D1 حاصل از تقویت ژن است. دو مطالعه از ایتالیا و ژاپن تکثیر ژن سیکلین D1 را در ۳۱ درصد در ۵۵ و ۴۵ بیمار، به ترتیب نشان دادند. تقویت ژن سیکلین D1 به خوبی با اسید ریبونوکلئیک پیام‌رسان (mRNA) و بیان بیش از حد پروتئین ارتباط دارد. بیان بالای سیکلین D1 در ADC با نرخ ۹۲ درصد مشاهده شده است. مکانیسم بیان زیاد متمایز از تقویت ژن به نظر می‌رسد. اطلاعاتی در مورد نقش پیش آگهی مقدار سیکلین D1 در ADC وجود ندارد.

۱-۲-۲-۲- پروتئین رتینوبلاستوما^۱

پروتئین رتینوبلاستوما (Rb) یک تنظیم کننده منفی ورود سلول به فاز S مهم است. القای Rb توسط فسفوریلاسیون (در سلول‌های طبیعی) یا جهش/حذف (در سلول‌های سرطانی) محدودیتی را در رونویسی آزاد می‌کند و اجازه می‌دهد تا چرخه سلول ادامه یابد. بیان تغییر یافته Rb یکی از ویژگی‌های بسیاری از بدخیمی‌ها است و در هر دو زیرگروه اصلی سرطان مری مورد مطالعه قرار گرفته است. از ۳۰ تا ۵۰ درصد موارد SCC مری، کاهش بیان Rb را نشان می‌دهند. از دست دادن هتروزایگوزیتی مهم‌ترین مکانیسم و شایع‌تر از سایر تغییرات ژنتیکی مثل جهش p53، بیان بالای سیکلین D1 و بیان کم p16 است. در حقیقت، به نظر می‌رسد تغییر Rb یک پدیده نسبتاً دیررس در SCC باشد. از دست رفتن هتروزایگوتی در Rb را می‌توان در ۳۵ تا ۵۰ درصد موارد ADC نشان داد. اگرچه از دست دادن Rb در ضایعات اولیه رخ می‌دهد و میزان آن در دیسپلازی و کارسینوم افزایش می‌یابد اما اهمیت آن در پیشرفت یا تهاجم ADC شناخته شده نیست.

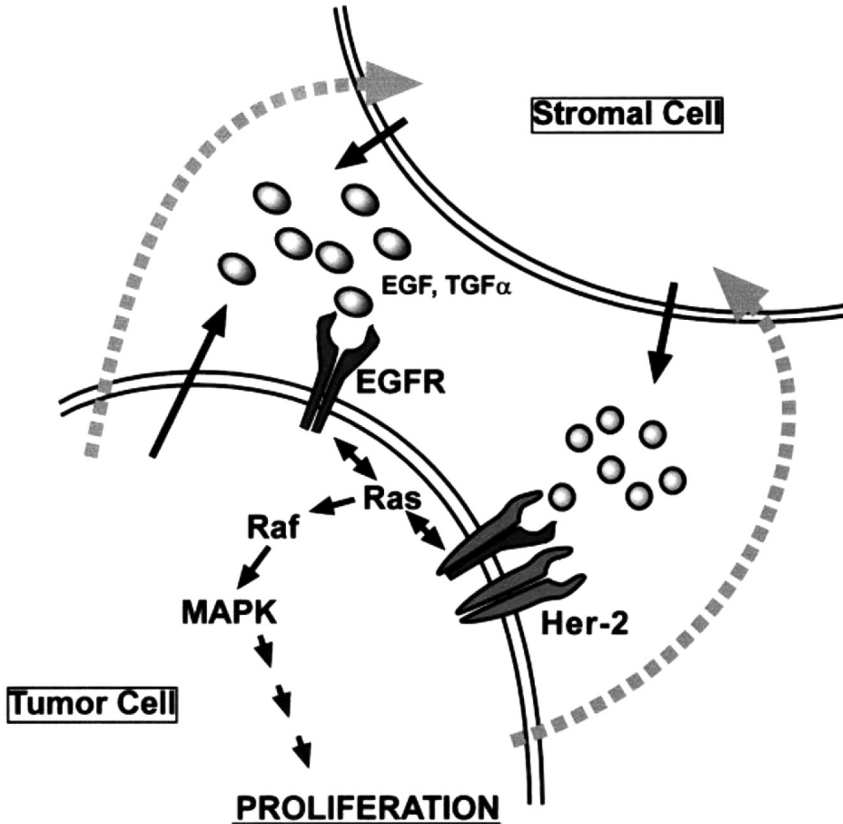
۱-۳-۱- گیرنده فاکتورهای رشد

لیگاندهای EGFR، فاکتور رشد اپیدرمال (EGF) و فاکتور رشد تغییر شکل دهنده (TGF- α)، رشد SCC را تحریک می‌کنند (شکل ۱-۱). اگرچه شواهد کمی وجود دارد تا نشان دهد که عوامل رشد خودشان در SCC در حد بالایی بیان می‌شوند. چندین مطالعه وجود دارد که تقویت و بیان بالای EGFR را نشان داده‌اند. اطلاعات اخیر حاکی از آن است که EGFR در ۴۰ تا ۷۰ درصد موارد SCC در حد بالایی عرضه می‌شود. تومورهای بیان کننده EGFR درجات بالاتری از تهاجم موضعی، عود، متاستاز به غدد لنفاوی را نشان می‌دهند. با این وجود محققان نتوانسته‌اند اثری از EGFR در بقاء بیماران نشان دهند. گیرنده فاکتور رشد اپیدرمال ۲ (یا Her-2) به دلیل نقشی که در ADC پستان داشته است، مورد توجه قرار گرفت. تحقیق در مورد بیان و اهمیت آن نسبت به سایر بدخیمی‌ها (به ویژه ADCها) گسترش یافته است. همچنین این مولکول اکنون هدف آنتی‌بادی مونوکلونال تراستوزوماب نیز است که در سرطان پستان اثربخشی آن نشان داده است؛ بنابراین، جای تعجب نیست که Her-2 به‌طور گسترده‌تر مورد مطالعه قرار گرفته و نقش قابل توجه‌تر در ADC نسبت به SCC بازی می‌کند. لیگاند برای گیرنده هومودایمر Her-2 مشخص نشده است. نشان داده شده است که Her-2 حداقل با سه عضو دیگر خانواده EGFR هترو دیمریزه می‌شود و اعتقاد بر این است که سیگنال عمدتاً از طریق این کمپلکس‌های هتروداایمریک گیرنده منتقل می‌شود. گیرنده فاکتور رشد اپیدرمال و Her-2 بیشترین مولکول‌های مورد بررسی در این زمینه هستند، اما محققان نقش سایر مسیرهای سیگنالینگ مرتبط، از جمله مواردی که با فاکتور رشد اندوتلیال عروقی^۲ (VEGF)،

1. Retinoblastoma (RB)

2. Vascular endothelial growth factor (VEGF)

فاکتور رشد فیبروبلاست^۱ (FGF)، فاکتور رشد مشتق از پلاکت^۲ (PDGF) و فاکتور رشد متصل به هپارین^۳ (HBGF) را اثبات کرده‌اند. VEGF در هر دو موارد SCC و ADC افزایش بیان دارد و این افزایش با تهاجم، متاستاز به غدد لنفی و بقاء بیماران ارتباط دارد. در ADC، افزایش بیان VEGF در ضایعات متاستاتیک و تومورهای مهاجم دیده شده است. فاکتور رشد فیبروبلاست و HBGF نیز با متاستاز مرتبط است. بیان PDGF با افزایش عروق، میزان VEGF، تهاجم و بقاء بیماران SCC ارتباط دارد.



◆ شکل ۱-۱ ترشح فاکتورهای رشد توسط سلول‌های توموری و استروما. تحریک گیرنده فاکتورهای رشد به فعال شدن تیروزین کینازها منجر می‌شود که به نوبه خود مسیرهای داخلی مثل Ras، Raf، MAPK کینازها را فعال می‌کند و به تکثیر سلول منتهی می‌شود.

1. Fibroblast growth factors (FGF)
2. Platelet-derived growth factor (PDGF)
3. Heparin-binding growth factor-1 (HBGF-1)

۱-۴-۱- تنظیم‌کننده‌های آپوپتوز

یک خانواده مهمی از تنظیم‌کننده‌های آپوپتوتیک که در سرطان مری بررسی شده‌اند، مربوط به پروتئین Bcl-2 می‌شود. خانواده Bcl-2 هر دو بازدارنده‌های مرگ سلولی (به‌عنوان مثال، Bcl-2 و Bcl-xL) و القاء‌کننده‌های مرگ سلولی (به‌عنوان مثال، Bax) را شامل می‌شود. نسبت این پروتئین‌های بازدارنده و القاء‌کننده در یک سلول آستانه آپوپتوز را تعیین کند. بیان بالای Bcl-2 در ۳۰ تا ۷۰ درصد موارد SCC نشان داده شده است. در ADC بیان Bcl-2 در ضایعات اولیه نئوپلاستیک افزایش می‌یابد اما در کارسینوما کاهش می‌یابد. علی‌رغم پیشرفت در درک اساس مولکولی، کارسینوم مری به‌عنوان یک بیماری کشنده و با متوسط بقاء کوتاه باقی‌مانده است. تعدادی از رویکردهای مشتق شده از این بررسی‌های مولکولی (از جمله داروهای پیشگیری‌کننده) مطالعات مربوط به مهارکننده‌های COX-2 و همچنین آزمایشات درمانی متمرکز بر قطع مسیرهای سیگنالینگ فاکتور رشد، در حال حاضر تحت بررسی در بیماران مبتلابه سرطان مری هستند. اساس درک مولکولی از این بیماری می‌تواند در توسعه درمان‌های مؤثرتر برای این بدخیمی کمک نماید.

۱-۴-۲- مولکول‌های چسبان

دو خانواده پروتئینی در این گروه که بهتر در سرطان مری تحت مطالعه قرار گرفتند، کاده‌رین‌ها و کانتین‌ها هستند. به نظر می‌رسد E-کاده‌رین به‌ویژه در بافت‌های مخاطی مهم است. E-کاده‌رین توسط پروتئین‌های سیتوپلاسمی، از جمله آلفا، بتا- و گاما- کانتین‌ها به اسکلت سلولی متصل است. کاهش بیان مولکول‌های چسبندگی سلولی ممکن است مهاجرت سلول را تسهیل کنند و در متاستاز سرطان نقش دارد. نشان داده شده است که بتا-کانتین عملکردهای حیاتی دیگری غیر از چسبندگی سلولی دارد. تجمع سیتوپلاسمی بتا-کانتین منجر به انتقال از پروتئین به هسته شده، جایی که آن‌ها با عوامل رونویسی متصل شونده به DNA ترکیب می‌شوند. فعال‌سازی این عوامل رونویسی توسط بتا-کانتین به نظر می‌رسد هم از آپوپتوز جلوگیری می‌کند و هم موجب تکثیر سلولی می‌شود. عملکرد ژن سرکوبگر تومور APC به نظر می‌رسد به توانایی آن در اتصال بتا-کانتین سیتوپلاسمی بستگی دارد و باعث تخریب آن می‌شود. غیرفعال شدن ژن APC ممکن است منجر به تجمع و جابجایی هسته‌ای بتا-کانتین شود. بیان E-کاده‌رین در ۴۵ تا ۸۰ درصد موارد SCC از بین رفته و یا کاهش می‌یابد و سطوح پایین‌تر با میزان متاستاز همبستگی دارد. بیان E-کاده‌رین با پیش‌آگهی در چندین مطالعه مرتبط بوده است. بقاء ۵ ساله بیماران E-کاده‌رین مثبت ۸۷ درصد اما بیماران E-کاده‌رین منفی ۱۹ درصد گزارش شده است. همچنین کاهش بیان E-کاده‌رین در پیشرفت از مری بارت به سمت ADC ثابت شده است. در موارد SCC تغییر بیان از غشاء به سیتوپلاسم گزارش شده است.