

Received: 2012.04.05  
Accepted: 2012.06.21  
Published: 2012.07.20

## Rodzina ludzkich białek antygenu karcynoembrionalnego, struktura i funkcja\*

### Human carcinoembryonic antigen family proteins, structure and function

Hanna Czepczyńska-Krężel<sup>1</sup>, Anna Krop-Wątopek<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Zakład Immunochemii, Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN im. Ludwika Hirszfelda, Wrocław

<sup>2</sup> Samodzielna Katedra Biotechnologii i Biologii Molekularnej, Uniwersytet Opolski

#### Streszczenie

Rodzina ludzkich białek antygenu karcynoembrionalnego CEACAM (CEA – related cell adhesion molecules) skupia cząsteczki adhezyjne zaliczane do nadrodziny białek immunoglobulinowych (immunoglobulin supergene family – IgSF). Antygeny CEACAM (CD66) włączono do nadrodziny IgSF ze względu na obecność w ich strukturze zmiennych i stałych domen immunoglobulinopodobnych. Siedem głównych antygenów CEACAM (CEACAM1, CEACAM3, CEACAM4, CEA, CEACAM6, CEACAM7 i CEACAM8) jest zróżnicowanych pod względem liczby domen Ig-podobnych, stopnia glikozylacji, obecności izoform i dystrybucji tkankowej. Dodatkową cechą różnicującą CEACAM jest sposób osadzenia w błonie komórkowej (kotwicą glikozylofosfatydyloloinozytolową lub fragmentem przezbłonowym). CEACAM z fragmentem przezbłonowym zawierają domeny cytoplazmatyczne z lub bez motywów immunoreceptorowych. Zróżnicowanie strukturalne CEACAM znajduje odzwierciedlenie w ich różnorodnych oddziaływaniach; CEACAM funkcjonują jako niezależne od jonów wapnia cząsteczki adhezyjne, wykazujące homo- i heterotypowe oddziaływania komórkowe. Dane doświadczalne, zgromadzone zwłaszcza dla CEA, dowodzą jego udziału w procesie transformacji nowotworowej gruczolakoraków okrężnicy. Najnowsze badania funkcji CEACAM wskazują na ich immunomodulatorową rolę w przekazywaniu sygnałów wewnątrzkomórkowych oraz w receptorowym rozpoznawaniu i wiązaniu niektórych bakterii chorobotwórczych z rodzaju *Neisseria* i *Escherichia*.

Słowa kluczowe:

CEA • CEACAM • domena immunoglobulinopodobna • oddziaływania międzykomórkowe

#### Summary

The CEA related cell adhesion molecules (CEACAM) contain variable and constant immunoglobulin-like domains and are classified as a member of the immunoglobulin supergene family, IgSF. The seven CEACAM (CD66) antigens (CEACAM1, CEACAM3, CEACAM4, CEA, CEACAM6, CEACAM7 and CEACAM8) differ in the number of Ig-like domains, sugar content, presence of isoforms, tissue distribution and form of membrane attachment (transmembrane region or GPI anchor). CEACAMs with a transmembrane region possess a cytoplasmic domain with or without the immunoreceptor motifs. The structural diversity of CEACAMs results in their multifunctionality, especially displayed in calcium independent homo- and heterotypic adhesion interactions. The scientific data, collected mainly for CEA, strongly confirm involvement of this molecule in colorectal cancer. Recent research also indicates that CEACAMs play

\* Praca przygotowana w ramach projektu grantowego nr N N401 332236 finansowanego przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego.

an important role in signal transduction, recognition and binding of pathogenic bacteria belonging to *Neisseria* and *Escherichia* genera.

**Key words:** CEA • CEACAM • Ig-like domain • cell-cell interactions

**Full-text PDF:** <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1004113>

**Word count:** 3300

**Tables:** 3

**Figures:** 6

**References:** 136

**Adres autorki:** mgr Hanna Czepczyńska-Krężel, Zakład Immunochemii Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN im. Ludwika Hirszfelda, Rudolfa Weigla 12, 53-114 Wrocław, e-mail: czepczynska@iitd.pan.wroc.pl

**Wykaz skrótów:** **CEA** – antygen karcynoembrionalny; **domena Ig-podobna** – domena immunoglobulinopodobna; **V** – domena zmienna; **C** – domena stała; **CD** – system znaczników CD; **IgSF** – nadrodzina białek immunoglobulinowych; **kpz** – kilo par zasad.

## WPROWADZENIE

W 1965 r. Gold i Freedman z Uniwersytetu Mc Gill w Kanadzie odkryli białko, które jak wówczas sądzono, występuje tylko w komórkach gruczolakoraków okrężnicy i w prawidłowej okrężnicy płodowej. Wykryte białko, ze względu na tak swoiste występowanie, nazwano antygenem karcynoembrionalnym (carcinoembryonic antigen – CEA) i jednocześnie uznano za swoisty znacznik nowotworów okrężnicy [26,27]. Wkrótce jednak wykazano, że w ludzkich tkankach występuje wiele białek reagujących krzyżowo z przeciwciałami skierowanymi przeciwko antygenowi karcynoembrionalnemu, które okazały się N-glikozylowanymi cząsteczkami, występującymi w zróżnicowany sposób na powierzchni komórek ludzkich. Wymienione cechy pozwoliły na ich zgrupowanie w rodzinę ludzkich antygenów CEA-podobnych obejmującą dwie podrodziny: swoiste glikoproteiny ciążowe (pregnancy specific glycoproteins – PSG) oraz CEA-podobne cząsteczki adhezyjne (CEA related cell adhesion molecules – CEACAM). Podrodzina CEACAM, złożona z siedmiu głównych cząsteczek (CEACAM1, CEACAM3, CEACAM4, CEA, CEACAM6, CEACAM7 i CEACAM8) oraz ich kilkudziesięciu izoform jest przedmiotem niniejszego opracowania.

Dla białek i genów podrodziny CEACAM przyjęto wspólne nazewnictwo. Wyjątek stanowi antygen karcynoembrionalny, którego nazwę CEA zachowano ze względów historycznych, a kodujący go gen oznaczono jako *CEACAM5*. Numerem pierwszym oznaczono gen *CEACAM1*, wykazujący najwyższy stopień konserwatywności międzygatunkowego (mysz sznur, człowiek), z którego prawdopodobnie ewoluowały pozostałe geny *CEACAM*. Ponieważ *CEACAM1* koduje białko przezbłonowe, kolejne numery *CEACAM3* i *CEACAM4* nadano genom kodującym białka połączone z błoną komórkową w ten sam sposób. Pozostałe geny, które kodują cząsteczki zakotwiczone w błonie kotwiczą glikozylofosfatydylo-inozytolową (GPI), zajęły dalsze pozycje: *CEACAM5*, *CEACAM6*, *CEACAM7* i *CEACAM8* [10]. Grupa ludzkich genów *CEACAM* nie

zawiera genu o nazwie *CEACAM2*, która wcześniej została zarezerwowana dla genu kodującego białko mysie, *Ceacam2* [78] (tabela 1). W nowej terminologii określeń *CEACAM/CEACAM* nie należy traktować jako akronimów ale jako nowe nazwy białek rodziny CEA. Ponadto zachowano znaczniki CD (cluster of differentiation/designation) nadane *CEACAM1* (CD66a), *CEACAM3* (CD66d), *CEA* (CD66e), *CEACAM6* (CD66c) i *CEACAM8* (CD66b) na podstawie analizy mysich przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko ludzkim antygenom leukocytarnym [73,106] (tabela 1).

Obecnie *CEACAM* rozpoznawane są jako swoiste cząsteczki adhezyjne komórek ludzkich, przejawiające homo- i heterotypowe oddziaływania. Oddziaływania te odgrywają zasadniczą rolę w zależnej od *CEACAM* adhezji komórek eukariotycznych, w procesach embriogenezy, transformacji nowotworowej i modulacji odpowiedzi odpornościowej w niektórych przypadkach zakażeń bakteryjnych.

## GENY KODUJĄCE LUDZKIE CEACAM

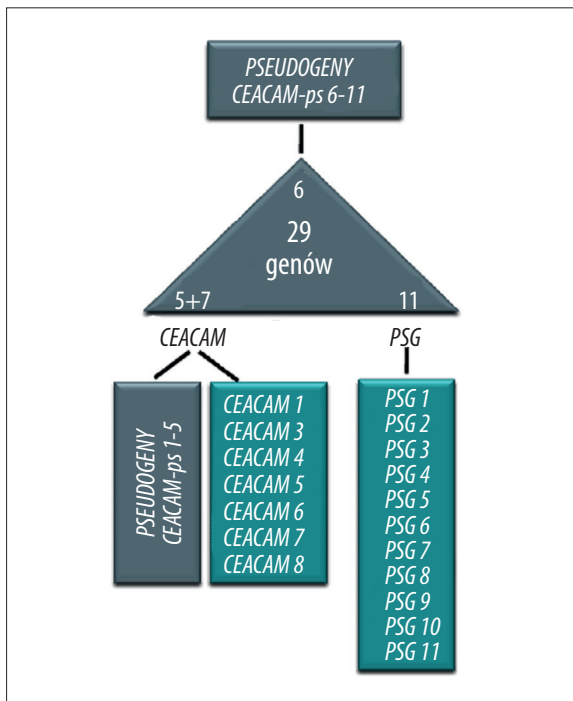
Ludzkie geny kodujące białka CEA-podobne, zgodnie z homologią sekwencji nukleotydowych, tworzą tzw. triadę genową CEA (ryc. 1). Triada CEA obejmuje dwadzieścia dziewięć genów, z których osiemnaście podlega ekspresji. Siedem z nich koduje podrodzinę *CEACAM* (CEA-related cell adhesion molecules – *CEACAM1*, *CEACAM3–CEACAM8*), a jedenaście swoiste glikoproteiny ciążowe (pregnancy specific glycoproteins – PSG; *PSG1–PSG11*) [52]. Pozostałe geny to pseudogeny, *CEACAM-ps*, z których *CEACAM-ps 1–5* są zaliczane do podrodziny *CEACAM*, a *CEACAM-ps 6–11* tworzą oddzielną grupę ze względu na wyjątkowo wysoką wzajemną homologię (94–99%) i tylko 70–80% homologię z genami *CEACAM* i *PSG* [113].

Geny kodujące ludzkie białka rodziny CEA zlokalizowano na długim ramieniu chromosomu dziewiętnastego, w regionie q13.1-q13.3 (1,8 Mpz). Region ten obejmuje trzy fragmenty: fragment 250 kpz, który skupia geny *CEACAM3–7* i pseudogen *CEACAM-ps 3*; fragment 850

Tabela 1. Ogólna charakterystyka CEACAM

Obecna nazwa białka	Synonim	CD	Liczba aa	Asn-X-Ser/Thr	Liczba domen	Połączenie z błoną	Liczba izoform	Struktura w PDB
CEACAM1	BGP	CD66a	526	20	1V, 3C	DP	11	2GK2 mysie 1L6Z
CEACAM3	CGM1	CD66d	252	2	1V	DP	3	—
CEACAM4	CGM7, W236	—	244	4	1V	DP	—	—
CEA	—	CD66e	702	28	1V, 6C	GPI	—	2QSQ, 2QST
CEACAM6	NCA	CD66c	344	12	1V, 2C	GPI	—	—
CEACAM7	CGM2	—	265	7	1V, 1C	GPI	2	—
CEACAM8	NCA-95 CGM6	CD66b	349	11	1V, 2C	GPI	—	2DKS

CD – antygen różnicowania komórkowego; aa – reszty aminokwasowe; Asn-X-Ser/Thr – liczba potencjalnych miejsc N-glikozylacji; V – domena Ig-podobna, zmienna; C – domena Ig-podobna, stała; DP – domena przezbłonowa; GPI – kotwica glikozylfosfatydyloinozytolowa; PDB – Protein Data Bank – bank struktur białkowych.



Ryc. 1. Triada genowa CEA; na zielonym tle wypisano geny podlegające ekspresji

kpz obejmujący geny *CEACAM1*, *CEACAM8*, *PSG* i pseudogeny *CEACAM-ps 1*, *-2*, *-4*, *-5*, *CEACAM-ps 6-11*; oraz fragment 700 kbp zawierający geny niezwiązane z rodziną CEA [44,119,136]. Geny kodujące *CEACAM* zostały sklonowane: *CEACAM1* [39], *CEACAM3* [93], *CEACAM4* [64], *CEACAM5* [9,87,135], *CEACAM6* [80,112], *CEACAM7* [118] i *CEACAM8* [3].

Cechą charakterystyczną genów *CEACAM* jest obecność w obrębie ich promotorów regionów bogatych w guaninę lub cytozynę w miejsce klasycznych sekwencji TATA i CCAAT oraz obecność miejsc SP1 typowych dla genów konstytutywnych (housekeeping genes) [36]. Ponadto organizacja genów *CEACAM* wykazuje dobrą korelację typu

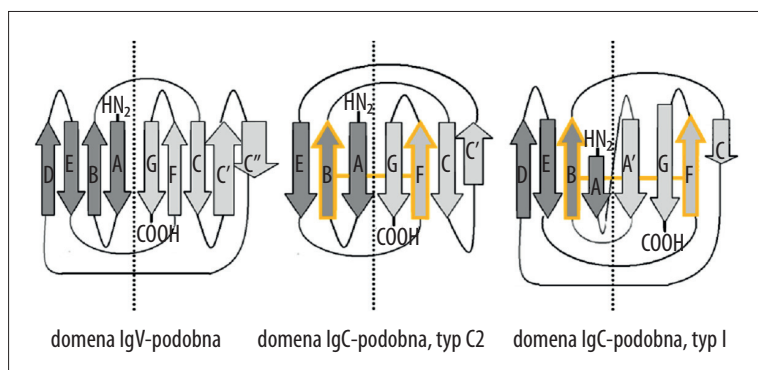
jeden ekson – jedna domena białkowa; ekspresji genów *CEACAM* nie poprzedza więc amplifikacja lub rearanżacja.

Analiza genomu naczelnych z grupy małp makakowatych (*Cercopithecoidea*) wykazała u tych zwierząt obecność odpowiedników ludzkich genów *CEACAM1* i *CEACAM8*. Dane te wskazują, że w toku ewolucji, po oddzieleniu wąskonośnych małp starego świata (makakowatych, *Cercopithecoidea*) od małp człekokształtnych (człowiekowatych, *Hominidae*), nastąpił skok ewolucyjny polegający na duplikacji i dywersyfikacji genów *CEACAM*, prowadzący w konsekwencji do pojawiania się nowych białek. Zjawisko to spowodowane było najprawdopodobniej rozwojem układu odpornościowego małp człekokształtnych [50,132]. Na kierunek ewolucji *CEACAM* wskazuje również sposób zakotwiczenia tych cząsteczek w błonę komórkową. Za starsze ewolucyjnie *CEACAM* uznane są cząsteczki z fragmentem przezbłonowym, za młodsze, spotykane tylko u ludzi i małp (*Cercopithecoidea*), te które mają kotwicę GPI [97,132].

#### DOMENY IMMUNOGLOBULINOPODOBNE CEACAM

Sklonowanie genów kodujących *CEACAM* umożliwiło określenie sekwencji aminokwasowej oraz wyznaczenie domniemanej budowy drugo- i trzeciorzędowej. W łańcuchach polipeptydowych *CEACAM* wykazano obecność domen immunoglobulinopodobnych (Ig-podobnych), stałych (C – constant) typu C2 i typu I (intermediate) i/lub domeny zmiennej (V – variable). Domeny *CEACAM*, podobnie jak domeny immunoglobulinowe przeciwciał, przyjmują w swej strukturze trzeciorzędowej układ kanapki  $\beta$  ( $\beta$  sandwich), w której pasma  $\beta$  rozmieszczone są według motywu klucza greckiego (Greek key) i oznaczone zgodnie z sekwencją aminokwasową literami od A do G [94]. Domeny zmienne *CEACAM* mają dziewięć pasm  $\beta$  rozmieszczonych w dwóch naprzeciwległych płaszczyznach (A, B, E, D) i (G, F, C, C'), domeny stałe typu C2 zawierają siedem pasm (A, B, E) i (G, F, C, C'), a IgC typu I osiem (A, B, E, D) i (A', G, F, C) (ryc. 2) [32,41,127].

Skład aminokwasowy domen Ig-podobnych *CEACAM* wykazuje nieliczne, wysoce konserwatywne reszty tryptofanu



Ryc. 2. Domeny immunoglobulinopodobne CEACAM; strzałki obrazują pasma struktury  $\beta$ , a łączące je linie ciągłe skrety  $\beta$ . Przeciwległe płaszczyzny struktur  $\beta$  zróżnicowano odcieniami szarości i rozdzielono linią przerywaną. Kolorem żółtym oznaczono pasma  $\beta$  z konserwatywnymi resztami cysteiny, które tworzą mostki disiarczkowe między pasmami B i F w obrębie domen Ig C-podobnych.  $\text{NH}_2$  i  $\text{COOH}$  to aminowy i karboksylowy koniec łańcuchów polipeptydowych domen Ig-podobnych

	1	10	20	30	40	50
	*	*	*	*	*	*
<b>CEA</b>	KLT	IE	ST	FP	FN	VAEGKEVLLLVHNL
CEACAM6	-----	-----	A-----	NRI-----	-----	SL-V-----
CEACAM1	Q--T--M-----	-----	-----	Q-----	-----	V--A-----
CEACAM3	-----	M-LS-----	-----	-----	-----	SL-V-----
CEACAM8	Q----	AV-S-A-----	-----	DPR--N-----	T--A--R-----	SN--I-----
CEACAM7	QTN-DVV-----	-----	V-----	ES-N-Y--N-----	HA-YR-----	KNIS-E-----
CEACAM4	QFT--AL-SSA----	D----	AC-ISETIQA-Y-H--	KTAE-SPL-A--	ITDI-AN	
	60	70	80	90	100	110
	*	*	*	*	*	*
<b>CEA</b>	TPG	PAYS	GREIIYPNASLLIQ	NI IQNDTGFYTLHVI	KSDLVNEEATGQFRV	YPEL
CRACAM6	-----	T-----	VT-----	Q-----	-----	H-----
CEACAM1	-----	N-----	T-----	VT-----	Q-----	H-----
CEACAM3	---A-----	T--T-----	VT--I-----	Q--E-----	-----	H--Q-N-----
CEACAM8	-----	N--T-----	MR-VTR-----	S--Q--LN-MS--V--	-----	S-H--T-----
CEACAM7	NAPGPAHNGRETY	IPNGT-LIQNVTH	NDA	GFYTLHVIKENLVN	EVTRQFYVTSE	
CEACAM4	I--A-----	TV---G---F---	TLE-A-S---	RT-NASYDSDQ---	LH-HQNN	

Ryc. 3. Porównanie sekwencji aminokwasowej domen N-końcowych CEACAM

(pasma C) i tyrozyny (pasma F). Łańcuchy boczne tych reszt tworzą hydrofobowy rdzeń domen. Ponadto zachowana jest sekwencja Asp-X-Gly/Ala oraz dwie reszty cysteiny w pasmach B i F, odpowiedzialne za wewnętrzłańcuchowy mostek disiarczkowy łączący płaszczyzny  $\beta$  domen IgC-podobnych. Domeny IgV-podobne pozbawione są mostków disiarczkowych, a ich funkcję przejmują mostki solne między resztami arginy 65 i kwasu asparaginowego 82, które nadają domenom zmiennym większą „giętkość” i luźniejsze upakowanie pasm  $\beta$  (ryc. 2) [8,127]. Niewielka liczba wysoce konserwatywnych reszt aminokwasowych sprawia, że identyfikacja domen Ig-podobnych za pomocą narzędzi bioinformatycznych jest utrudniona, a samo rozpoznawanie kontrowersyjne, ponieważ większość stosowanych algorytmów prawdopodobnie zawyża częstość ich występowania [5]. Jak dotąd w bazie struktur białkowych (Protein Data Bank, PDB) [13] znajdują się jedynie dane dotyczące N-końcowych domen IgV-podobnych CEACAM1 [22], CEA [57] i CEACAM8 [72].

Analiza porównawcza sekwencji aminokwasowej wykazała wysoką homologię domen CEACAM. Najwyższy stopień homologii (94%) wykazują domeny N-końcowe CEACAM1

i CEACAM6, a niższy stopień (89%) domeny N-końcowe CEACAM1, CEACAM3, CEA i CEACAM6. Mniejszy stopień podobieństwa, względem domen N-końcowych CEACAM1, CEACAM3, CEA i CEACAM6 wykazują domeny N-końcowe CEACAM8 (70%), CEACAM7 (65%) i CEACAM4 (50%) (ryc. 3).

#### ŁAŃCUCH POLIPEPTYDOWY CEACAM; ARANŻACJA DOMEN BIAŁKOWYCH I UDZIAŁ KOMPONENTY CUKROWEJ

Łańcuchy polipeptydowe CEACAM różnią się liczbą i typem domen Ig-podobnych, sposobem zakotwiczenia w błonie komórkowej, długością domeny cytoplazmatycznej oraz stopniem glikozylacji. CEACAM mogą być złożone tylko z domeny zmiennej, IgV-podobnej, zwanej domeną N-końcową (CEACAM3 i CEACAM4) lub z domeny zmiennej i różnej liczby IgC-podobnych domen stałych, zwanych domenami wewnętrzcząsteczkowymi (CEACAM1, CEA, CEACAM6, CEACAM7 i CEACAM8) (ryc. 4) (tabela 1).

CEACAM są cząsteczkami powierzchniowymi, których łańcuchy polipeptydowe zorientowane są w błonie według typu

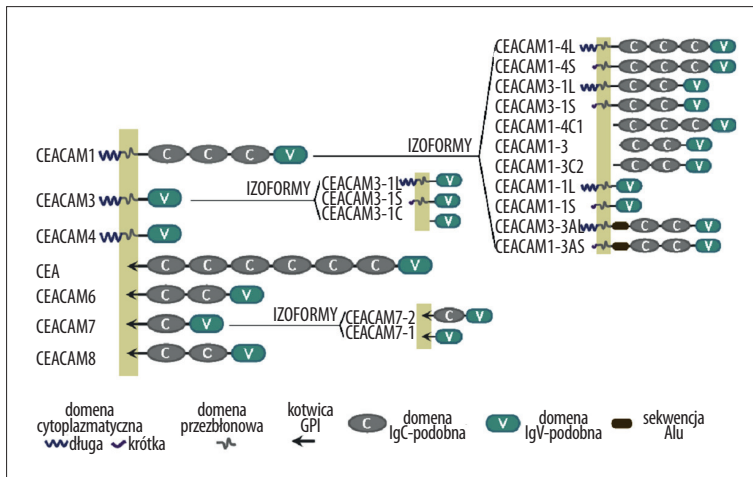


I, koniec aminowy skierowany jest na zewnątrz, karboksylowy do wnętrza komórki. Osadzenie CEACAM w błonie komórkowej zachodzi z udziałem fragmentu przezbłonowego (CEACAM1, CEACAM3 i CEACAM4) lub kotwicy GPI (CEA, CEACAM6, CEACAM7 i CEACAM8) [83,135] (ryc. 4) (tabela 1). Cząsteczki osadzone przezbłonowo mają krótką (typ S, short 10–12 reszt aminokwasowych) lub długą (typ L, long 71–73 reszt aminokwasowych) domenę cytoplazmatyczną [39,64,74]. W długich domenach cytoplazmatycznych mogą występować motywy immunoreceptorowe hamujące oparte na tyrozynie (immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif – ITIM) i/lub aktywujące (immunoreceptor tyrosine-based activatory motif – ITAM). Obecność dwóch motywów ITIM w CEACAM1 [19,28], motywu ITAM w CEACAM4 oraz motywu ITAM wraz z motywem bogatym w prolinę i wieloma potencjalnymi miejscami fosforylacji w CEACAM3 wskazuje na udział tych cząsteczek w przekazywaniu sygnałów wewnątrzkomórkowych [50,61,92,99]. Natomiast w krótkich dome-

stopnia jej zróżnicowania oraz poziomu transformacji nowotworowej. Biologiczne znaczenie komponenty cukrowej pozostaje niewyjaśnione. Przypuszcza się, że podobnie jak u innych glikoprotein oligosacharydy mogą stabilizować strukturę cząsteczki i zapobiegać niepożądanym oddziaływaniom [5,96]. Łańcuchy oligosacharydowe mogą pełnić modulacyjną rolę w utrzymaniu właściwej konformacji białka lub ekspozycji determinanty peptydowej, jak wykazywano to w oddziaływaniach przeciwciała – glikozyłowany antygen [8,14].

### IZOFORMY I LOKALIZACJA TKANKOWA CEACAM

Różnorodność ludzkich CEACAM, siedmiu białek CEACAM-podobnych, wzbogaca obecność izoform wynikająca z alternatywnego składania pierwotnego transkryptu (splicingu) [7,28]. CEACAM1 występuje w jedenastu izoformach, CEACAM3 w trzech, a CEACAM7 w dwóch [28,29,64,74] (ryc. 4) (tabela 1).



Ryc. 4 Ludzkie CEACAM i ich izoformy

nach cytoplazmatycznych np. w izoformie CEACAM1-3S wykazano obecność sekwencji wiążących białka cytoszkieletu (kalmodulinę, tropomiozynę i aktynę), co sugeruje uczestnictwo niektórych CEACAM w rearanzacji białek błonowych, zaangażowanych w oddziaływanie komórkowe i przekazywanie sygnałów [20,101].

Udział komponenty cukrowej w CEACAM jest zróżnicowany (tab. 1). Najwyższy stopień glikozylacji (50–60%) wykazuje antygen karcynoembrionalny, który zawiera dwadzieścia osiem potencjalnych miejsc N-glikozylacji (Asn-X-Ser/Thr), CEACAM8, CEACAM6 i CEACAM1 kilkanaście do dwudziestu, a CEACAM3 dwa [3,6,64,91,118]. Badania strukturalne części cukrowej CEA wykazały w niej obecność około 10% wysoko mannozowych łańcuchów oligosacharydowych i 90% łańcuchów typu złożonego, w większości czteroantennowych, w mniejszym stopniu trój- i dwuantennowych. Łańcuchy typu złożonego buduje powtarzająca się do czterech razy jednostka (-3Galβ1-4GlcNAcβ1-), podstawiana resztami fukozy, galaktozy i/lub N-acetyloglukozaminy. Antenowe łańcuchy oligosacharydowe zakończone są często resztami kwasu sjałowego połączonymi z końcowymi resztami galaktozy [130,131].

Heterogenność (wielkość i skład) części cukrowej CEACAM zależy w znacznym stopniu od typu tkanki,

Nazwa izoformy podaje nazwę cząsteczki, liczbę domen Ig-podobnych oraz określa długość domeny cytoplazmatycznej, np. CEACAM1-4L to izoforma CEACAM1 złożona z czterech domen Ig-podobnych i długiej (L) domeny cytoplazmatycznej; CEACAM3-1S – izoforma CEACAM3 zbudowana z pojedynczej domeny Ig-podobnej i krótkiego (S) fragmentu cytoplazmatycznego. Litera (A) w zapisie izoformy, np. CEACAM1-3AL wskazuje na obecność sekwencji Alu w obrębie otwartej ramki odczytu. Brak liter (S) lub (L) określających długość domen cytoplazmatycznych, np. CEACAM6-3, czy CEACAM7-2 świadczy o kotwiczeniu cząsteczki w błonie komórkowej za pomocą GPI. Izofomy niezwiązane z błoną komórkową, zwane formami rozpuszczalnymi lub wydzielanymi, oznakowane są dodatkowo literą (C), co oznacza zmieniony koniec karboksylowy łańcucha polipeptydowego, np. CEACAM3-1C lub CEACAM1-3C2 (cyfra po literze C wskazuje dłuższy lub krótszy fragment C-końcowy) (ryc. 4) [10].

Występowanie CEACAM w tkankach ludzkich jest zróżnicowane, wykazano je w tkance nabłonkowej, śród-błonku i komórkach krwi. CEACAM1 i CEACAM6 występują na komórkach nabłonkowych i granulocytach, ponadto CEACAM1 jest obecny na limfocytach T CD4<sup>+</sup> i CD8<sup>+</sup>, komórkach dendrytycznych i komórkach NK. Obecność CEA stwierdzono jedynie w tkance nabłonkowej,

Tabela 2. Występowanie CEACAM w prawidłowych tkankach ludzkich

Rodzaj tkanki	CEA CAM1	CEA CAM3	CEA CAM4	CEA	CEA CAM6	CEA CAM7	CEA CAM8	Piśmiennictwo
Tkanka nabłonkowa:								
jelita grubego	+			+	+	+		[21,23,55,76,77,93]
oskrzeli i płuc	+			+	+			[76,77]
przewodów trzustki	+				+	+		[23,93]
migdałków					+			[55]
gruczołów potowych	+			+	+			[23,71,76,77,93]
przełyku					+			[55]
szyjki macicy	+			+	+			[23,76,77,93]
macicy	+							[23,93]
jajników	+			+				[23,76,77,93]
piersi	+			+				[76,77]
żołądka	+			+				[23,76,77,93]
nerek	+							[23,93]
wątroby	+							[23,93]
pęcherza	+							[23,93]
prostaty	+			+				[23,76,77,93]
języka				+	+			[76,77]
Tkanki płodowe:								
jelito				+	+			[71, 77]
Krew:								
granulocyty	+	+	+		+		+	[23,74,93]
monocyty	+		+		+			[23,93]
limfocyty T	+							[28]
komórki NK	+							[28]
kom. dendrytyczne	+							[28]

+ – obecność CEACAM.

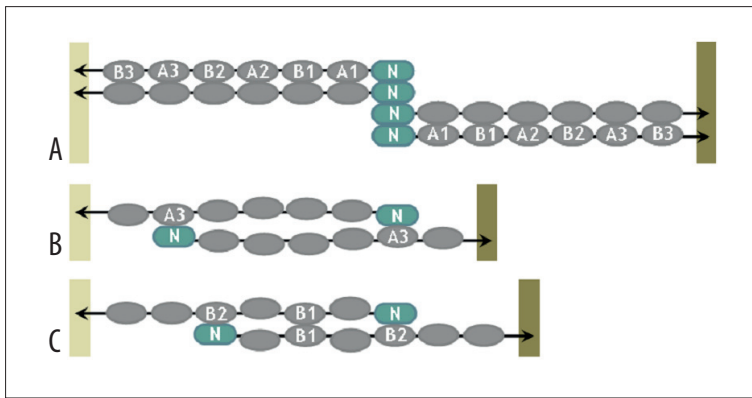
występowanie CEACAM7 jest ograniczone do nabłonka przewodów trzustkowych i jelita grubego, a CEACAM3, CEACAM4 i CEACAM8 występują wyłącznie na granulocytach [28,46,53,74,100,117] (tabela 2).

#### ODDZIAŁYWANIA CZĄSTECZKOWE I ADHEZJA KOMÓREK EUKARIOTYCZNYCH Z UDZIAŁEM CEACAM

Sklonowanie genów głównych przedstawicieli CEACAM, ustalenie ich immunoglobulinopodobnej budowy i stopnia glikozylacji oraz określenie powierzchniowej lokalizacji komórkowej wskazywało na udział CEACAM w oddziaływaniach komórkowych, a także pozwoliło na ich włączenie do nadrodziny białek immunoglobulinowych (immunoglobulin supergene rodziny – IgSF) [42,127]. IgSF jest najbardziej różnicowaną grupą białek kodowanych przez ludzki genom

[17]. W skład IgSF wchodzi m.in. przeciwciała, cząsteczki głównego układu zgodności tkankowej (MHC), receptory dla antygeny na limfocytach B i T (BcR i TcR) oraz wiele rodzin cząsteczek adhezyjnych np. międzykomórkowych ICAM (intercellular cell adhesion molecules), naczyniowych VCAM (vascular cell adhesion molecules), płytkowo-śródbłonkowych PECAM (plateletendothelial cell adhesion molecules), nerwowych NCAM (neural cell adhesion molecules) oraz rodzina sjałoadhezyj i inne [45].

Oddziaływania cząsteczkowe CEACAM w roztworach wodnych wykazano dla CEA otrzymanego z przerzutów nowotworowych raka okrężnicy do wątroby i dla CEACAM6 z płuc prawidłowych. CEA przejawia zależną od stężenia antygeny równowagę dimer-monomer; dimery CEACAM6 cechuje większa niż dimery CEA stabilność [60,67].



Ryc. 5. Proponowane modele homotypowych oddziaływań komórkowych z udziałem CEA; **A** – oddziaływanie domen N-końcowych dimerów CEA; **B** – oddziaływanie domen N-końcowych z domenami wewnątrzcząsteczkowymi A3; **C** – oddziaływanie domen N-końcowych i domen wewnątrzcząsteczkowych B2 oraz domen B1; **N** – domena N-końcowa CEA; **A1B1A2B2A3B3** – domeny wewnątrzcząsteczkowe. Błony komórkowe sąsiednich komórek zaznaczono jaśniejszym i ciemniejszym kolorem

Właściwości oligomeryzacyjne wykazuje także rekombinowana domena N-końcowa CEA pozbawiona części cukrowej, wytwarzana w *E. coli*, jak i glikozylowana w komórkach HeLa [37,59]. Oligomeryzacja domen N-końcowych CEA, otrzymanych z komórek bakteryjnych i eukariotycznych wskazuje, że łańcuchy oligosacharydowe nie pełnią ważnej roli w formowaniu oligomerów, a mogą jedynie, jako przeszkoda steryczna, zapobiegać powstawaniu wysokocząsteczkowych multimerów. Obserwowane zjawisko oddziaływań cząsteczkowych CEACAM potwierdza udział tych cząsteczek w adhezji komórkowej. Oddziaływania komórkowe z udziałem CEACAM wykazali Benchimol i wsp. [11] oraz Oikawa i wsp. [85] w testach adhezyjnych *in vitro*, na podstawie tworzenia agregatów komórkowych ludzkiego raka okrężnicy z komórkami transfekowanymi cDNA dla CEA i komórkami transfekowanymi cDNA dla CEA lub CEACAM6. CEACAM okazały się cząsteczkami adhezyjnymi, niezależnymi od jonów wapnia, zdolnymi do homotypowych (CEACAM1-CEACAM1, CEA-CEA, CEACAM6-CEACAM6) i/lub heterotypowych (CEA-CEACAM1, CEA-CEACAM6, CEACAM6-CEACAM8) oddziaływań, a ich potencjał adhezyjny obrazuje wiele oddziaływań: CEA-CEA >> CEA-CEACAM6 > CEACAM6-CEACAM6 > CEACAM1-CEACAM1 [11,86].

Dalsze badania wykazały, że główną rolę w oddziaływaniach komórkowych CEACAM pełni domena N-końcowa, IgV-podobna. Wniosek ten wynika z analizy oddziaływań mutantów delecyjnych CEA, które pozbawione ~2/3 domeny N-końcowej nie oddziaływały homotypowo [84] oraz z badań nad oddziaływaniami CEACAM8. CEACAM8 nie oddziałuje homotypowo ani heterotypowo z CEA, wykazuje jedynie swoiste, heterotypowe oddziaływania z CEACAM6 [CEACAM8≠CEACAM8≠CEA; CEACAM8=CEACAM6]. Komórki z białkiem chimericznym CEA+domena-N/CEACAM6 oddziaływały heterotypowo z CEACAM8 (mimo braku oddziaływań CEA-CEACAM8), natomiast komórki z białkiem chimericznym CEACAM6+domena-N/CEA nie oddziaływały z CEACAM8 (mimo oddziaływań CEACAM6 z CEACAM8) [63,88].

Próbie wyjaśnienia molekularnego mechanizmu homotypowych oddziaływań CEA podjęli Taheri i wsp., którzy na podstawie komputerowo wymodelowanej cząsteczki domeny N-końcowej CEA i analizy oddziaływań CEA z przeciwciałem monoklonalnym A20 wytypowali trzy regiony w obrębie domeny N-końcowej: R1 (<sup>30</sup>GYSWYK<sup>35</sup>), R2 (<sup>42</sup>NRQII<sup>46</sup>) i R3 (<sup>80</sup>QNDTG<sup>84</sup>), których udział sugerowano w CEA-zależnej adhezji komórkowej. Wykazano, że delekcja regionu R1 lub R2

powoduje utratę zdolności agregacyjnych komórek, a główną rolę w oddziaływaniu pełni lizyna 35 [111].

Wskazanie nadrzędnej roli domen N-końcowych CEACAM w adhezji komórkowej, nasuwa też pytanie o znaczenie domen wewnątrzcząsteczkowych, IgC-podobnych. Za ich udziałem w adhezji przemawia zarówno wspomaganie adhezji komórkowej (przez domeny wewnątrzcząsteczkowe), jak i hamowanie oddziaływań CEACAM za pomocą przeciwciał monoklonalnych, skierowanych przeciwko epitopom obecnym w obrębie domen wewnątrzcząsteczkowych [33,47,65]. Na podstawie opisanych wyników zaproponowano kilka prawdopodobnych modeli oddziaływań komórkowych z udziałem CEA jako cząsteczki modelowej. W projektowaniu modeli brano również pod uwagę wyniki oddziaływań komórkowych pokrewnych cząsteczek IgSF (CD2 i fragmentu Fab przeciwciał) o wyznaczonej w badaniach krystalograficznych i NMR strukturze trzeciorzędowej. Pierwszy z modeli, model Batesa zakłada, że CEA występuje na powierzchni komórek w postaci dimeru, a oddziaływania między dimerami obecnymi na sąsiednich komórkach zachodzą z udziałem reszt aminokwasowych pasm GFC domen N-końcowych (ryc. 5A). Obszar ten jest całkowicie pozbawiony łańcuchów oligosacharydowych, co czyni go bardziej dostępnym dla oddziaływań białko-białko. Założenie to potwierdzają niedawne badania homotypowej dimeryzacji CEACAM1 oraz wyniki analizy struktury krystalicznej dimerów domen N-końcowych CEA. Sądzi się więc, że rejonem odpowiedzialnym za oddziaływanie domen N-końcowych są pasma GFCC', w których główną rolę pełnią reszty aminokwasowe: Tyr34, Val39, Asp40, Arg43 i Gln44 [57,111,126]. Przyjęto, że płaszczyzna GFC domeny IgV-podobnej jest ewolucyjnie dostosowanym motywem strukturalnym, uczestniczącym w oddziaływaniach cząsteczek adhezyjnych nadrodziny immunoglobulinowej [8]. W dwóch kolejnych modelach homotypowych oddziaływań komórkowych CEA zaproponowano równorzędny udział domen IgV- i IgC-podobnych dwóch cząsteczek CEA obecnych na sąsiednich komórkach: model Zhou i wsp. (ryc. 5B) [133] i model „zig-zag” Boehma i wsp. (ryc. 5C) [14]. W modelu Boehma autorzy posłużyli się wymodelowaną komputerowo cząsteczką CEA w oparciu o strukturę krystaliczną antygeny CD2, obrazem cząsteczki CEA w mikroskopie elektronowym [107] oraz rozmięszczeniem potencjalnych miejsc N-glikozylacji CEA [130,131].

Badania wpływu węglowodanów na swoistość oddziaływań CEA-zależnej adhezji komórkowej nie wykazały istotnego znaczenia składnika cukrowego. Testy adhezyjne przeprowadzone z użyciem komórek z powierzchniową ekspresją

CEA o prawidłowej i genetycznie zmodyfikowanej glikozylacji wykazały jedynie nieznaczne obniżenie siły oddziaływań po usunięciu końcowych reszt kwasu sjałowego i galaktozy [18,58]. Komponenta cukrowa, chociaż nie wpływa bezpośrednio na homo-/heterotypowe oddziaływania komórkowe, może jednak odgrywać pewną rolę modulacyjną. Jest to istotny problem, ze względu na dużą zawartość cukrów (~50%) w cząsteczce CEA oraz obserwowaną zmienność glikozylacji antygeny w komórkach prawidłowych i nowotworowych.

### UDZIAŁ CEACAM W PROCESACH TRANSFORMACJI NOWOTWOROWEJ

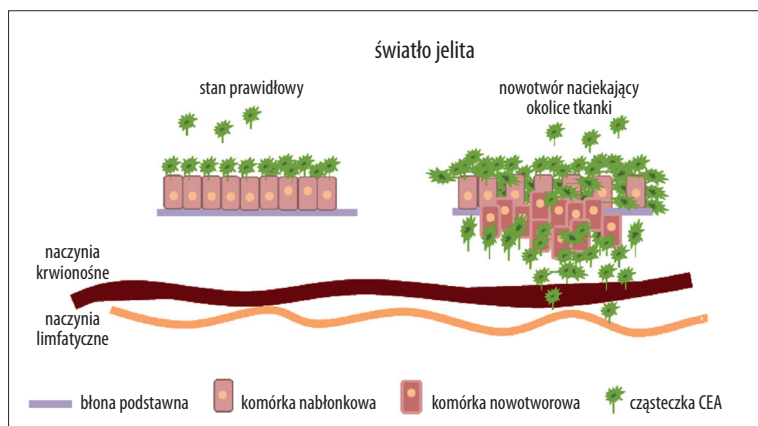
Antygen karcynoembrionalny jest użytecznym i powszechnie stosowanym znacznikiem w monitorowaniu i diagnostyce nowotworów pochodzenia nabłonkowego (gruczołakoraków) przewodu pokarmowego oraz nowotworów płuc i piersi [16,124].

Prawidłowy nabłonek okrężnicy zbudowany jest z pojedynczej warstwy palisadowych komórek, ściśle połączonych z błoną podstawną. Cząsteczki CEA występują w szczycowej (apikalnej) płaszczyźnie komórek, z której – w niewielkim stopniu – zwalniane są do światła jelita (ryc. 6). Transformacja nowotworowa indukuje intensywne wytwarzanie CEA, co zakłóca polaryzację komórek i prawidłową architekturę tkanki. CEA pojawia się wówczas nie tylko na powierzchni apikalnej komórek, ale na całym ich obwodzie, a nabłonek zmienia się z jednowarstwowego w wielowarstwowy. Zwalniane z guza pierwotnego komórki nowotworowe mają na swojej powierzchni znaczne ilości postaci komórkowej CEA, która podlega zluszczeniu i tworzy wolną, rozpuszczalną postać CEA (ryc. 6) [11,90,110].

Zainteresowanie klinicystów antygenem karcynoembrional-

nowotworowej w stanach przedoperacyjnych i po resekcji nowotworu jako ważny wskaźnik nawrotu choroby [109,128].

Bezpośredni związek między wysokim poziomem wolnej postaci CEA a złym rokowaniem choroby nowotworowej nasuwał pytanie o udział postaci komórkowej antygeny w przerzutowaniu. Hipotezę dotyczącą udziału postaci komórkowej CEA w przerzutowaniu wysunięto w oparciu o wyniki badań oddziaływań komórkowych CEA *in vitro* oraz wyniki modelowych doświadczeń nad indukowaniem przerzutów nowotworowych u myszy [47,48,49]. Postać komórkowa CEA w wyniku oddziaływań homotypowych (CEA-CEA) może agregować krążące w krwiobiegu komórki nowotworowe, co zwiększa ich przeżywalność i ułatwia zatrzymywanie w naczyniach krwionośnych [123]. Ponadto zaobserwowano zależność częstości występowania przerzutów nowotworowych w wątrobie myszy od poziomu CEA na powierzchni podanych komórek nowotworowych ludzkiego raka okrężnicy lub komórek transfekowanych cDNA dla CEA [34,35,125]. Podobnie w doświadczeniach modelowych na myszach podanie wolnej postaci CEA, poprzedzające podanie komórek nowotworowych, wzmacnia ich zdolność do przerzutowania [121]. Udział CEA w przerzutowaniu komórek nowotworowych potwierdzają także doświadczenia z użyciem przeciwciał monoklonalnych. Opłaszczenie komórek nowotworowych przeciwciałami hamującymi adhezję komórkową CEA, hamuje także wzrost przeszczepionych guzów nowotworowych i częstość występowania przerzutów w wątrobie myszy [35]. Za udziałem CEA w przerzutowaniu przemawia również obecność receptorów dla CEA na komórkach Kupffera wątroby i makrofagach pęcherzyków płucnych. Wątroba i płuca są głównymi narządami docelowymi komórek gruczołakoraków okrężnicy [129,134].



Ryc. 6. Występowanie CEA na powierzchni nabłonka okrężnicy w stanie prawidłowym i podczas rozwoju nowotworu

nym wynika z tego, że w chorobie nowotworowej, zwłaszcza w raku jelita grubego, obserwuje się znaczny wzrost stężenia wolnej postaci CEA w surowicy chorych. U ludzi zdrowych stężenie CEA w surowicy jest stałe i wynosi ~5 ng/ml surowicy [30,68], u chorych wzrasta do ~1×10<sup>7</sup> ng/ml w przypadku gruczołakoraków okrężnicy i 1–3×10<sup>6</sup> ng/ml w nowotworach piersi i płuc [120]. Duża zawartość wolnej postaci CEA w stanach przedoperacyjnych ulega znacznemu obniżeniu po resekcji nowotworu i ponownie wzrasta, wyprzedzając ponad sześć miesięcy kliniczne objawy wystąpienia przerzutów [4,108]. W oparciu o te obserwacje poziom surowiczego CEA jest wykorzystywany jako istotny parametr określający stopień zaawansowania choroby

Wiązanie CEA z receptorem (białkiem powierzchniowym, 80 kDa) zachodzi na styku domen N-końcowej i pierwszej wewnętrznej (reszty aminokwasowe Tyr<sup>107</sup>Pro Glu Leu Pro Lys<sup>112</sup>) [70,115,116,122]. CEA, zarówno w postaci wolnej jak i komórkowej, związany z receptorem może:

- „wylapywać” komórki nowotworowe z powierzchniowym CEA w wyniku oddziaływań homotypowych,
- aktywować komórki Kupffera do wytwarzania cytokin prozapalnych (IL-1β, IL-6, IL-10), które indukują wzrost poziomu międzykomórkowych i naczyniowych cząstek adhezyjnych (ICAM-1, VCAM i E-selektyny), co wspomaga zatrzymywanie krążących komórek nowotworowych [1,25,114].



Tabela 3. Występowanie CEACAM w nowotworach

Nowotwór	CEA CAM1	CEA	CEA CAM6	CEA CAM7	Piśmiennictwo
Jelita grubego	+ ↓	+ ↑	+ ↑	+ ↓	[53,100,104,117]
Płuc	+ ↑	+ ↑	+		[53,95,104,105]
Trzustki	+	+			[2,75,103,104]
Macicy	+	+	+		[15,118]
Jajników	+	+	+		[117,118]
Piersi		+	+		[95]
Pęcherza moczowego		+			[104]
Wątroby	+ ↓				[38,56,104]
Ostra białaczka limfoblastyczna	+		+		[12,31]

+ – obecność CEACAM; ↑ – wzrost i ↓ – obniżenie poziomu CEACAM w nowotworze.

Wyniki wskazujące udział CEA w progresji nowotworu, nasuwają pytanie o rolę innych CEACAM w przerzutowaniu (tab. 3).

Komórki nowotworowe, zwłaszcza pochodzące z gruczolakoraków i polipów hiperplastycznych, wykazują znacznie podwyższony poziom CEA i CEACAM6 [100]. Podwyższony poziom antygeny karcynoembrionalnego stwierdzany jest we wszystkich gruczolakorakach okrężnicy, w 50% raków piersi i 70% niedrobnokomórkowych raków płuc, a także w raku śluzowym jajnika i raku gruczołowym endometrium [40,54]. CEACAM6 osiąga wyższy poziom w ostrych białaczkach limfatycznych i nowotworach płuc [31,105]. Sądzi się, że wymienione antygeny pełnią rolę stymulatorów wzrostu nowotworu w wyniku hamowania różnicowania komórek, utraty polarności, wzrostu oddziaływań międzykomórkowych i zaburzenia prawidłowego układu tkanki [100,102]. Zaobserwowano także, że w komórkach nowotworowych, gdzie występuje nadmierne wytwarzanie CEA i CEACAM6, dochodzi do hamowania apoptozy powodowanej zjawiskiem anikis (bezdromność komórek) wywołanym utratą kontaktu z macierzą zewnątrzkomórkową [24]. Dowiedziono, że CEA wiąże się z receptorem DR5 z rodziny TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand), co prawdopodobnie zaburza ścieżkę sygnałową prowadzącą do apoptozy [98]. Proces ten zachodzi za pośrednictwem domeny N-końcowej

antygenów. Komórki wytwarzające CEA pozbawione domeny N-końcowej nie były chronione przed apoptozą [89].

Znacznie trudniej jest określić udział antygeny CEACAM1 w przerzutowaniu. Jego nadmierne wytwarzanie, stwierdzone jedynie w nielicznych nowotworach płuc, związane jest, podobnie jak w przypadku CEA i CEACAM6, ze złym rokowaniem [66]. CEACAM1 przypisywana jest raczej funkcja hamowania wzrostu nowotworu, za czym przemawia spadek poziomu antygeny w wyniku transformacji nowotworowej i hamowanie nowotworzenia w komórkach wytwarzających ten antygen [79]. Supresja nowotworów pod wpływem CEACAM1 obserwowana była zarówno w doświadczeniach prowadzonych na komórkach mysich *in vitro* jak i *in vivo* [43,62]. Ponadto zaobserwowano związek między spadkiem aktywności apoptotycznej komórek nowotworowych, a jednoczesnym obniżeniem wytwarzania CEACAM1. Jest prawdopodobne, że hamowanie apoptozy wynika ze zmniejszenia liczby cząsteczek CEACAM1 na powierzchni komórek nowotworowych, co powoduje osłabienie oddziaływań CEACAM1 indukujących apoptozę [81,82].

CEACAM7 jest białkiem supresorowym. Jego znaczny spadek, już we wczesnych fazach transformacji nowotworowej, jest złym rokowaniem [69]. Komórki nowotworowe o zmniejszonej syntezie CEACAM7 charakteryzują się obniżoną aktywnością apoptotyczną [100].

## PIŚMIENNICTWO

- [1] Aarons C.B., Bajenova O., Andrews C., Heydrick S., Bushell K.N., Reed K.L., Thomas P., Becker J.M., Stucchi A.F.: Carcinoembryonic antigen-stimulated THP-1 macrophages activate endothelial cells and increase cell-cell adhesion of colorectal cancer cells. *Clin. Exp. Metastasis*, 2007; 24: 201–209
- [2] Albers G.H., Fleuren G., Escribano M.J., Nap M.: Immunohistochemistry of CEA in the human pancreas during development, in the adult, chronic pancreatitis, and pancreatic adenocarcinoma. *Am. J. Clin. Pathol.*, 1988; 90: 17–22
- [3] Arakawa F., Kuroki M., Misumi Y., Oikawa S., Nakazato H., Matsuoka Y.: Characterization of a cDNA clone encoding a new species of the nonspecific cross-reacting antigen (NCA), a member of the CEA gene family. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1990; 166: 1063–1071
- [4] Avital S., Haddad R., Troitsa A., Kashtan H., Brazovsky E., Gitstein G., Skornick Y., Schneebaum S.: Radioimmunoguided surgery for recurrent colorectal cancer manifested by isolated CEA elevation. *Cancer*, 2000; 89: 1692–1698
- [5] Barclay A.N.: Membrane proteins with immunoglobulin-like domains – a master superfamily of interaction molecules. *Semin. Immunol.*, 2003; 15: 215–223
- [6] Barnett T., Goebel S.J., Nothdurft M.A., Elting J.J.: Carcinoembryonic antigen family: characterization of cDNAs coding for NCA and CEA and suggestion of nonrandom sequence variation in their conserved loop-domains. *Genomics*, 1988; 3: 59–66

- [7] Barnett T.R., Kretschmer A., Austen D.A., Goebel S.J., Hart J.T., Elting J.J., Kamarck M.E.: Carcinoembryonic antigens: alternative splicing accounts for the multiple mRNAs that code for novel members of the carcinoembryonic antigen family. *J. Cell Biol.*, 1989; 108: 267–276
- [8] Bates P.A., Luo J., Sternberg M.J.: A predicted three-dimensional structure for the carcinoembryonic antigen (CEA). *FEBS Lett.*, 1992; 301: 207–214
- [9] Beauchemin N., Benchimol S., Cournoyer D., Fuks A., Stanners C.P.: Isolation and characterization of full-length functional cDNA clones for human carcinoembryonic antigen. *Mol. Cell Biol.*, 1987; 7: 3221–3230
- [10] Beauchemin N., Draber P., Dveksler G., Gold P., Gray-Owen S., Grunert F., Hammarström S., Holmes K.V., Karlsson A., Kuroki M., Lin S.H., Lucka L., Najjar S.M., Neumaier M., Obrink B., Shively J.E., Skubitz K.M., Stanners C.P., Thomas P., Thompson J.A., Virji M., von Kleist S., Wagener C., Watt S., Zimmermann W.: Redefined nomenclature for members of the carcinoembryonic antigen family. *Exp. Cell Res.*, 1999; 252: 243–249
- [11] Benchimol S., Fuks A., Jothy S., Beauchemin N., Shiota K., Stanners C.P.: Carcinoembryonic antigen, a human tumor marker, functions as an intercellular adhesion molecule. *Cell*, 1989; 57: 327–334
- [12] Berling B., Kolbinger F., Grunert F., Thompson J.A., Brombacher F., Buchegger F., von Kleist S., Zimmermann W.: Cloning of a carcinoembryonic antigen gene family member expressed in leukocytes of chronic myeloid leukemia patients and bone marrow. *Cancer Res.*, 1990; 50: 6534–6539
- [13] Berman H.M., Westbrook J., Feng Z., Gilliland G., Bhat T.N., Weissig H., Shindyalov I.N., Bourne P.E.: The Protein Data Bank. *Nucleic Acids Res.*, 2000; 28: 235–242
- [14] Boehm M.K., Mayans M.O., Thornton J.D., Begent R.H., Keep P.A., Perkins S.J.: Extended glycoprotein structure of seven domains in human carcinoembryonic antigen by X-ray and neutron scattering and an automated curve fitting procedure: implications for cellular adhesion. *J. Mol. Biol.*, 1996; 259: 718–736
- [15] Bruns F., Mücke O., Halek G., Schäfer U., Willich N.: Carcinoembryonic antigen (CEA) – a useful marker for the detection of recurrent disease in endometrial carcinoma patients. *Anticancer Res.*, 2003; 23: 1103–1106
- [16] Buccheri G., Ferrigno D.: Serum biomarkers facilitate the recognition of early-stage cancer and may guide the selection of surgical candidates: a study of carcinoembryonic antigen and tissue polypeptide antigen in patients with operable non-small cell lung cancer. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2001; 122: 891–899
- [17] Buljan M., Bateman A.: The evolution of protein domain families. *Biochem. Soc. Trans.*, 2009; 37: 751–755
- [18] Charbonneau J., Stanners C.P.: Role of carbohydrate structures in CEA-mediated intercellular adhesion. *Cell Adhes. Commun.*, 1999; 7: 233–244
- [19] Chen T., Zimmermann W., Parker J., Chen I., Maeda A., Bolland S.: Biliary glycoprotein (BGP), CD66a, CEACAM1 mediates inhibitory signals. *J. Leukoc. Biol.*, 2001; 70: 335–340
- [20] Edlund M., Blikstad I., Obrink B.: Calmodulin binds to specific sequences in the cytoplasmic domain of C-CAM and down-regulates C-CAM self-association. *J. Biol. Chem.*, 1996; 271: 1393–1399
- [21] Esteban J.M., Felder B., Ahn C., Simpson J.F., Battifora H., Shively J.E.: Prognostic relevance of carcinoembryonic antigen and estrogen receptor status in breast cancer patients. *Cancer*, 1994; 74: 1575–1583
- [22] Fedarovich A., Tomberg J., Nicholas R.A., Davies C.: Structure of the N-terminal domain of human CEACAM1: binding target of the opacity proteins during invasion of *Neisseria meningitidis* and *N. gonorrhoeae*. *Acta Crystallogr. D. Biol. Crystallogr.*, 2006; 62: 971–979
- [23] Frängsmyr L., Baranov V., Prall F., Yeung M.M., Wagener C., Hammarström S.: Cell- and region-specific expression of biliary glycoprotein and its messenger RNA in normal human colonic mucosa. *Cancer Res.*, 1995; 55: 2963–2967
- [24] Frisch S.M., Francis H.: Disruption of epithelial cell-matrix interactions induces apoptosis. *J. Cell Biol.*, 1994; 124: 619–626
- [25] Gangopadhyay A., Lazure D.A., Thomas P.: Carcinoembryonic antigen induces signal transduction in Kupffer cells. *Cancer Lett.*, 1997; 118: 1–6
- [26] Gold P., Freedman S.O.: Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. *J. Exp. Med.*, 1965; 122: 467–481
- [27] Gold P., Freedman S.O.: Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. *J. Exp. Med.*, 1965; 121: 439–462
- [28] Gray-Owen S.D., Blumberg R.S.: CEACAM1: contact-dependent control of immunity. *Nat. Rev. Immunol.*, 2006; 6: 433–446
- [29] Hammarström S.: The carcinoembryonic antigen (CEA) family: structures, suggested functions and expression in normal and malignant tissues. *Semin. Cancer Biol.*, 1999; 9: 67–81
- [30] Hammarström S., Baranov V.: Is there a role for CEA in innate immunity in the colon? *Trends Microbiol.*, 2001; 9: 119–125
- [31] Hanenberg H., Baumann M., Quentin I., Nagel G., Grosse-Wilde H., von Kleist S., Göbel U., Burdach S., Grunert F.: Expression of the CEA gene family members NCA-50/90 and NCA-160 (CD66) in childhood acute lymphoblastic leukemias (ALLs) and in cell lines of B-cell origin. *Leukemia*, 1994; 8: 2127–2133
- [32] Harpaz Y., Chothia C.: Many of the immunoglobulin superfamily domains in cell adhesion molecules and surface receptors belong to a new structural set which is close to that containing variable domains. *J. Mol. Biol.*, 1994; 238: 528–539
- [33] Hashino J., Fukuda Y., Iwao K., Krop-Watorek A., Oikawa S., Nakazato H., Nakanishi T.: Production and characterization of monoclonal antibodies to N-domain and domain III of carcinoembryonic antigen. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1993; 197: 886–893
- [34] Hashino J., Fukuda Y., Oikawa S., Nakazato H., Nakanishi T.: Metastatic potential of human colorectal carcinoma SW1222 cells transfected with cDNA encoding carcinoembryonic antigen. *Clin. Exp. Metastasis*, 1994; 12: 324–328
- [35] Hashino J., Fukuda Y., Oikawa S., Nakazato H., Nakanishi T.: Metastatic potential in nude mice of Chinese hamster ovary cells expressing human carcinoembryonic antigen. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1994; 200: 1748–1753
- [36] Hauck W., Stanners C.P.: Transcriptional regulation of the carcinoembryonic antigen gene. Identification of regulatory elements and multiple nuclear factors. *J. Biol. Chem.*, 1995; 270: 3602–3610
- [37] Hefta L.J., Chen F.S., Ronk M., Sauter S.L., Sarin V., Oikawa S., Nakazato H., Hefta S., Shively J.E.: Expression of carcinoembryonic antigen and its predicted immunoglobulin-like domains in HeLa cells for epitope analysis. *Cancer Res.*, 1992; 52: 5647–5655
- [38] Hinoda Y., Imai K., Nakagawa N., Ibayashi Y., Nakano T., Paxton R.J., Shively J.E., Yachi A.: Transcription of biliary glycoprotein I gene in malignant and non-malignant human liver tissues. *Int. J. Cancer*, 1990; 45: 875–878
- [39] Hinoda Y., Neumaier M., Hefta S.A., Drzeniek Z., Wagener C., Shively L., Hefta L.J., Shively J.E., Paxton R.J.: Molecular cloning of a cDNA coding biliary glycoprotein I: primary structure of a glycoprotein immunologically crossreactive with carcinoembryonic antigen. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1988; 85: 6959–6963
- [40] Hodge J.W.: Carcinoembryonic antigen as a target for cancer vaccines. *Cancer Immunol. Immunother.*, 1996; 43: 127–134
- [41] Holden H.M., Ito M., Hartshorne D.J., Rayment I.: X-ray structure determination of telokin, the C-terminal domain of myosin light chain kinase, at 2.8 Å resolution. *J. Mol. Biol.*, 1992; 227: 840–851
- [42] Holness C.L., Simmons D.L.: Structural motifs for recognition and adhesion in members of the immunoglobulin superfamily. *J. Cell Sci.*, 1994; 107: 2065–2070
- [43] Hsieh J.T., Luo W., Song W., Wang Y., Kleinerman D.I., Van N.T., Lin S.H.: Tumor suppressive role of an androgen-regulated epithelial cell adhesion molecule (C-CAM) in prostate carcinoma cell revealed by sense and antisense approaches. *Cancer Res.*, 1995; 55: 190–197
- [44] Inazawa J., Abe T., Inoue K., Misawa S., Oikawa S., Nakazato H., Yoshida M.C.: Regional assignment of nonspecific cross-reacting antigen (NCA) of the CEA gene family to chromosome 19 at band q13.2. *Cytogenet. Cell Genet.*, 1989; 52: 28–31
- [45] Isacke C.M., Horton M.A.: Facts Book – The Adhesion Molecule. Academic Press, 2000
- [46] Jantschke P., Terracciano L., Lowy A., Glatz-Krieger K., Grunert F., Mischeel B., Brümmer J., Laffer U., Metzger U., Herrmann R., Rochlitz C.: Expression of CEACAM6 in resectable colorectal cancer: a factor of independent prognostic significance. *J. Clin. Oncol.*, 2003; 21: 3638–3646
- [47] Jessup J.M., Kim J.C., Thomas P., Ishii S., Ford R., Shively J.E., Durbin H., Stanners C.P., Fuks A., Zhou H., Hansen H.J., Goldenberg D.M., Steele G.: Adhesion to carcinoembryonic antigen by human colorectal carcinoma cells involves at least two epitopes. *Int. J. Cancer*, 1993; 55: 262–268
- [48] Jessup J.M., Petrick A.T., Toth C.A., Ford R., Meterissian S., O'Hara C.J., Steele G. Jr., Thomas P.: Carcinoembryonic antigen: enhancement of liver colonisation through retention of human colorectal carcinoma cells. *Br. J. Cancer*, 1993; 67: 464–470

- [49] Jessup J.M., Thomas P.: Carcinoembryonic antigen: function in metastasis by human colorectal carcinoma. *Cancer Metastasis Rev.*, 1989; 8: 263–280
- [50] Kammerer R., Zimmermann W.: Coevolution of activating and inhibitory receptors within mammalian carcinoembryonic antigen families. *BMC Biol.*, 2010; 8: 12
- [51] Khan W.N., Frängsmyr L., Teglund S., Israelsson A., Bremer K., Hammarström S.: Identification of three new genes and estimation of the size of the carcinoembryonic antigen family. *Genomics*, 1992; 14: 384–390
- [52] Khan W.N., Teglund S., Bremer K., Hammarström S.: The pregnancy-specific glycoprotein family of the immunoglobulin superfamily: identification of new members and estimation of family size. *Genomics*, 1992; 12: 780–787
- [53] Kim J., Kaye F.J., Henslee J.G., Shively J.E., Park J.G., Lai S.L., Linnoila R.I., Mulshine J.L., Gazdar A.F.: Expression of carcinoembryonic antigen and related genes in lung and gastrointestinal cancers. *Int. J. Cancer*, 1992; 52: 718–725
- [54] Kim J.C., Gong G., Roh S.A., Park K.C.: Carcinoembryonic antigen gene and carcinoembryonic antigen expression in the liver metastasis of colorectal carcinoma. *Mol. Cells*, 1999; 9: 133–137
- [55] Kodaera Y., Isobe K., Yamauchi M., Satta T., Hasegawa T., Oikawa S., Kondoh K., Akiyama S., Itoh K., Nakashima I.: Expression of carcinoembryonic antigen (CEA) and nonspecific crossreacting antigen (NCA) in gastrointestinal cancer; the correlation with degree of differentiation. *Br. J. Cancer*, 1993; 68: 130–136
- [56] Kondo Y., Hinoda Y., Akashi H., Sakamoto H., Itoh F., Hirata K., Kuroki M., Imai K.: Measurement of circulating biliary glycoprotein (CD66a) in liver diseases. *J. Gastroenterol.*, 2001; 36: 470–475
- [57] Korotkova N., Yang Y., Le Trong I., Cota E., Demeler B., Marchant J., Thomas W.E., Stenkamp R.E., Moseley S.L., Matthews S.: Binding of Dr adhesins of *Escherichia coli* to carcinoembryonic antigen triggers receptor dissociation. *Mol. Microbiol.*, 2008; 67: 420–434
- [58] Krop-Wątorek A., Klopocki A.G., Czerwinski M., Lisowska E.: Adhesive properties of carcinoembryonic antigen glycoforms expressed in glycosylation-deficient Chinese hamster ovary cell lines. *Acta Biochim. Pol.*, 2002; 49: 273–283
- [59] Krop-Wątorek A., Oikawa S., Oyama Y., Nakazato H.: Oligomerization of N-terminal domain of carcinoembryonic antigen (CEA) expressed in *Escherichia coli*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1998; 242: 79–83
- [60] Krop-Wątorek A., Sedlaczek P., Lisowska E.: The subunit structure of non-specific cross-reacting antigen (NCA). *Mol. Immunol.*, 1983; 20: 777–785
- [61] Kuespert K., Pils S., Hauck C.R.: CEACAMs: their role in physiology and pathophysiology. *Curr. Opin. Cell Biol.*, 2006; 18: 565–571
- [62] Kunath T., Ordoñez-García C., Turbide C., Beauchemin N.: Inhibition of colonic tumor cell growth by biliary glycoprotein. *Oncogene*, 1995; 11: 2375–2382
- [63] Kuroki M., Abe H., Imakiirei T., Liao S., Uchida H., Yamauchi Y., Oikawa S., Kuroki M.: Identification and comparison of residues critical for cell-adhesion activities of two neutrophil CD66 antigens, CEACAM6 and CEACAM8. *J. Leukoc. Biol.*, 2001; 70: 543–550
- [64] Kuroki M., Arakawa F., Matsuo Y., Oikawa S., Misumi Y., Nakazato H., Matsuoka Y.: Molecular cloning of nonspecific cross-reacting antigens in human granulocytes. *J. Biol. Chem.*, 1991; 266: 11810–11817
- [65] Kuwahara M., Kuroki M., Haruno M., Murakami M., Arakawa F., Oikawa S., Nakazato H., Matsuoka Y.: A rapid colorimetric assay for carcinoembryonic antigen (CEA)-mediated cell adhesion and analysis of CEA domains involved in the adhesion. *Immunol. Invest.*, 1994; 23: 367–380
- [66] Laack E., Nikbakht H., Peters A., Kugler C., Jasiewicz Y., Edler L., Brümmer J., Schumacher U., Hossfeld D.K.: Expression of CEACAM1 in adenocarcinoma of the lung: a factor of independent prognostic significance. *J. Clin. Oncol.*, 2002; 20: 4279–4284
- [67] Lisowska E., Krop-Wątorek A., Sedlaczek P.: The dimeric structure of carcinoembryonic antigen (CEA). *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1983; 115: 206–211
- [68] Matsuoka Y., Matsuo Y., Okamoto N., Kuroki M., Kuroki M., Ikehara Y.: Highly effective extraction of carcinoembryonic antigen with phosphatidylinositol-specific phospholipase C. *Tumour Biol.*, 1991; 12: 91–98
- [69] Messick C.A., Sanchez J., DeJulius K.L., Hammel J., Ishwaran H., Kalady M.F.: CEACAM-7: a predictive marker for rectal cancer recurrence. *Surgery*, 2010; 147: 713–719
- [70] Meterissian S.H., Toth C.A., Steele G. Jr, Thomas P.: Kupffer cell/tumor cell interactions and hepatic metastasis in colorectal cancer. *Cancer Lett.*, 1994; 81: 5–12
- [71] Metzke D., Bhardwaj R., Amann U., Eades-Perner A.M., Neumaier M., Wagener C., Jantschke P., Grunert F., Luger T.A.: Glycoproteins of the carcinoembryonic antigen (CEA) family are expressed in sweat and sebaceous glands of human fetal and adult skin. *J. Invest. Dermatol.*, 1996; 106: 64–69
- [72] Nagashima K., Hayashi F., Yoshida M., Yokoyama S.: Solution structure of the first IG-like domain of human carcinoembryonic antigen related cell adhesion molecule 8. *Protein Data Bank*. <http://www.rcsb.org/pdb/explore.do?structureId=2DKS> (04.07.2012)
- [73] Nagel G., Grunert F.: From genes to proteins: the nonspecific cross-reacting antigens. *Tumour Biol.*, 1995; 16: 17–22
- [74] Nagel G., Grunert F., Kuijpers T.W., Watt S.M., Thompson J., Zimmermann W.: Genomic organization, splice variants and expression of CGM1, a CD66-related member of the carcinoembryonic antigen gene family. *Eur. J. Biochem.*, 1993; 214: 27–35
- [75] Naito Y., Okabe Y., Nagayama M., Nishinakagawa T., Taira T., Kawahara A., Hattori S., Machida K., Ishida Y., Kaji R., Mikagi K., Kinoshita H., Yasumoto M., Akiba J., Kage M., Nakashima M., Ohshima K., Yano H.: Accuracy of differential diagnosis for pancreatic cancer is improved in the combination of RCAS1 and CEA measurements and cytology in pancreatic juice. *Med. Mol. Morphol.*, 2011; 44: 86–92
- [76] Nap M., Hammarström M.L., Börner O., Hammarström S., Wagener C., Handt S., Schreyer M., Mach J.P., Buchegger F., von Kleist S., Grunert F., Seguin P., Fuks A., Holm R., Lamerz R.: Specificity and affinity of monoclonal antibodies against carcinoembryonic antigen. *Cancer Res.*, 1992; 52: 2329–2339
- [77] Nap M., Mollgard K., Burtin P., Fleuren G.J.: Immunohistochemistry of carcino-embryonic antigen in the embryo, fetus and adult. *Tumour Biol.*, 1988; 9: 145–153
- [78] Nédellec P., Dveksler G.S., Daniels E., Turbide C., Chow B., Basile A.A., Holmes K.V., Beauchemin N.: Bgp2, a new member of the carcinoembryonic antigen-related gene family, encodes an alternative receptor for mouse hepatitis viruses. *J. Virol.*, 1994; 68: 4525–4537
- [79] Neumaier M., Paululat S., Chan A., Matthaes P., Wagener C.: Biliary glycoprotein, a potential human cell adhesion molecule, is down-regulated in colorectal carcinomas. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1993; 90: 10744–10748
- [80] Neumaier M., Zimmermann W., Shively L., Hinoda Y., Riggs A.D., Shively J.E.: Characterization of a cDNA clone for the nonspecific cross-reacting antigen (NCA) and a comparison of NCA and carcinoembryonic antigen. *J. Biol. Chem.*, 1988; 263: 3202–3207
- [81] Nittka S., Böhm C., Zentgraf H., Neumaier M.: The CEACAM1-mediated apoptosis pathway is activated by CEA and triggers dual cleavage of CEACAM1. *Oncogene*, 2008; 27: 3721–3728
- [82] Nittka S., Günther J., Ebisch C., Erbersdobler A., Neumaier M.: The human tumor suppressor CEACAM1 modulates apoptosis and is implicated in early colorectal tumorigenesis. *Oncogene*, 2004; 23: 9306–9313
- [83] Oikawa S., Imajo S., Noguchi T., Kosaki G., Nakazato H.: The carcinoembryonic antigen (CEA) contains multiple immunoglobulin-like domains. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1987; 144: 634–642
- [84] Oikawa S., Inuzuka C., Kuroki M., Arakawa F., Matsuoka Y., Kosaki G., Nakazato H.: A specific heterotypic cell adhesion activity between members of carcinoembryonic antigen family, W272 and NCA, is mediated by N-domains. *J. Biol. Chem.*, 1991; 266: 7995–8001
- [85] Oikawa S., Inuzuka C., Kuroki M., Matsuoka Y., Kosaki G., Nakazato H.: Cell adhesion activity of non-specific cross-reacting antigen (NCA) and carcinoembryonic antigen (CEA) expressed on CHO cell surface: homophilic and heterophilic adhesion. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1989; 164: 39–45
- [86] Oikawa S., Kuroki M., Matsuoka Y., Kosaki G., Nakazato H.: Homotypic and heterotypic Ca<sup>++</sup>-independent cell adhesion activities of biliary glycoprotein, a member of carcinoembryonic antigen family, expressed on CHO cell surface. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1992; 186: 881–187
- [87] Oikawa S., Nakazato H., Kosaki G.: Primary structure of human carcinoembryonic antigen (CEA) deduced from cDNA sequence. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1987; 142: 511–518
- [88] Oikawa S., Sugiyama M., Kuroki M., Kuroki M., Nakazato H.: Extracellular N-domain alone can mediate specific heterophilic adhesion between members of the carcinoembryonic antigen family, CEACAM6 and CEACAM8. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2000; 278: 564–568
- [89] Ordoñez C., Sreaton R.A., Ilantzis C., Stanners C.P.: Human carcinoembryonic antigen functions as a general inhibitor of anoikis. *Cancer Res.*, 2000; 60: 3419–3424
- [90] Paschos K.A., Canovas D., Bird N.C.: The role of cell adhesion molecules in the progression of colorectal cancer and the development of liver metastasis. *Cell. Signal.*, 2009; 21: 665–674



- [91] Paxton R.J., Mooser G., Pande H., Lee T.D., Shively J.E.: Sequence analysis of carcinoembryonic antigen: identification of glycosylation sites and homology with the immunoglobulin supergene family. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1987; 84: 920-924
- [92] Pils S., Gerrard D.T., Meyer A., Hauck C.R.: CEACAM3: an innate immune receptor directed against human-restricted bacterial pathogens. *Int. J. Med. Microbiol.*, 2008; 298: 553-560
- [93] Prall F., Nollau P., Neumaier M., Haubeck H.D., Drzeniek Z., Helmchen U., Löning T., Wagener C.: CD66a (BGP), an adhesion molecule of the carcinoembryonic antigen family, is expressed in epithelium, endothelium, and myeloid cells in a wide range of normal human tissues. *J. Histochem. Cytochem.*, 1996; 44: 35-41
- [94] Richardson J.S.: The anatomy and taxonomy of protein structure. *Adv. Protein Chem.*, 1981; 34: 167-339
- [95] Robbins P.F., Eggensperger D., Qi C.F., Schlom J.: Definition of the expression of the human carcinoembryonic antigen and non-specific cross-reacting antigen in human breast and lung carcinomas. *Int. J. Cancer*, 1993; 53: 892-897
- [96] Rudd P.M., Wormald M.R., Stanfield R.L., Huang M., Mattsson N., Speir J.A., DiGennaro J.A., Fetrow J.S., Dwek R.A., Wilson I.A.: Roles for glycosylation of cell surface receptors involved in cellular immune recognition. *J. Mol. Biol.*, 1999; 293: 351-366
- [97] Rudert F., Zimmermann W., Thompson J.A.: Intra- and interspecies analyses of the carcinoembryonic antigen (CEA) gene family reveal independent evolution in primates and rodents. *J. Mol. Evol.*, 1989; 29: 126-134
- [98] Samara R.N., Laguinge L.M., Jessup J.M.: Carcinoembryonic antigen inhibits anoikis in colorectal carcinoma cells by interfering with TRAIL-R2 (DR5) signaling. *Cancer Res.*, 2007; 67: 4774-4782
- [99] Schmitter T., Agerer F., Peterson L., Munzner P., Hauck C.R.: Granulocyte CEACAM3 is a phagocytic receptor of the innate immune system that mediates recognition and elimination of human-specific pathogens. *J. Exp. Med.*, 2004; 199: 35-46
- [100] Schölzel S., Zimmermann W., Schwarzkopf G., Grunert F., Rogaczewski B., Thompson J.: Carcinoembryonic antigen family members CEACAM6 and CEACAM7 are differentially expressed in normal tissues and oppositely deregulated in hyperplastic colorectal polyps and early adenomas. *Am. J. Pathol.*, 2000; 156: 595-605
- [101] Schumann D., Chen C.J., Kaplan B., Shively J.E.: Carcinoembryonic antigen cell adhesion molecule 1 directly associates with cytoskeleton proteins actin and tropomyosin. *J. Biol. Chem.*, 2001; 276: 47421-47433
- [102] Screaton R.A., Penn L.Z., Stanners C.P.: Carcinoembryonic antigen, a human tumor marker, cooperates with Myc and Bcl-2 in cellular transformation. *J. Cell Biol.*, 1997; 137: 939-952
- [103] Serra S., Asa S.L., Bamberger A.M., Wagener C., Chetty R.: CEACAM1 expression in pancreatic endocrine tumors. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.*, 2009; 17: 286-293
- [104] Shi Z.R., Tacha D., Itzkowitz S.H.: Monoclonal antibody COL-1 reacts with restricted epitopes on carcinoembryonic antigen: an immunohistochemical study. *J. Histochem. Cytochem.*, 1994; 42: 1215-1219
- [105] Singer B.B., Scheffrahn I., Kammerer R., Suttorp N., Ergun S., Slevogt H.: Deregulation of the CEACAM expression pattern causes undifferentiated cell growth in human lung adenocarcinoma cells. *PLoS One*, 2010; 5: e8747
- [106] Skubitz K.M., Kuroki M., Jantschke P., Skubitz A.P., Grunert F.: CD66a. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*, 1999; 13: 240-241
- [107] Slayter H.S., Coligan J.E.: Electron microscopy and physical characterization of the carcinoembryonic antigen. *Biochemistry*, 1975; 14: 2323-2330
- [108] Staab H.J., Anderer F.A., Stumpf E., Fischer R.: Carcinoembryonic antigen follow-up and selection of patients for second-look operation in management of gastrointestinal carcinoma. *J. Surg. Oncol.*, 1978; 10: 273-282
- [109] Tachibana M., Takemoto Y., Nakashima Y., Kinugasa S., Kotoh T., Dhar D.K., Kohno H., Nagasue N.: Serum carcinoembryonic antigen as a prognostic factor in resectable gastric cancer. *J. Am. Coll. Surg.*, 1998; 187: 64-68
- [110] Taheri M., Saragovi H.U., Stanners C.P.: The adhesion and differentiation-inhibitory activities of the immunoglobulin superfamily member, carcinoembryonic antigen, can be independently blocked. *J. Biol. Chem.*, 2003; 278: 14632-14639
- [111] Taheri M., Saragovi U., Fuks A., Makkerh J., Mort J., Stanners C.P.: Self recognition in the Ig superfamily. Identification of precise subdomains in carcinoembryonic antigen required for intercellular adhesion. *J. Biol. Chem.*, 2000; 275: 26935-26943
- [112] Tawaragi Y., Oikawa S., Matsuoka Y., Kosaki G., Nakazato H.: Primary structure of nonspecific crossreacting antigen (NCA), a member of carcinoembryonic antigen (CEA) gene family, deduced from cDNA sequence. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1998; 150: 89-96
- [113] Teglund S., Olsen A., Khan W.N., Frängsmyr L., Hammarström S.: The pregnancy-specific glycoprotein (PSG) gene cluster on human chromosome 19: fine structure of the 11 PSG genes and identification of 6 new genes forming a third subgroup within the carcinoembryonic antigen (CEA) family. *Genomics*, 1994; 23: 669-684
- [114] Thomas P., Hayashi H., Zimmer R., Forse R.A.: Regulation of cytokine production in carcinoembryonic antigen stimulated Kupffer cells by beta-2 adrenergic receptors: implications for hepatic metastasis. *Cancer Lett.*, 2004; 209: 251-257
- [115] Thomas P., Petrick A.T., Toth C.A., Fox E.S., Elting J.J., Steele G. Jr.: A peptide sequence on carcinoembryonic antigen binds to a 80kD protein on Kupffer cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1992; 188: 671-677
- [116] Thomas P., Toth C.A.: Carcinoembryonic antigen binding to Kupffer cells is via a peptide located at the junction of the N-terminal and first loop domains. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1990; 170: 391-396
- [117] Thompson J., Mössinger S., Reichardt V., Engels U., Beauchemin N., Kommos F., von Kleist S., Zimmermann W.: A polymerase-chain-reaction assay for the specific identification of transcripts encoded by individual carcinoembryonic antigen (CEA)-gene-family members. *Int. J. Cancer*, 1993; 55: 311-319
- [118] Thompson J., Zimmermann W., Nollau P., Neumaier M., Weber-Arden J., Schrewe H., Craig I., Wilcocks T.: CGM2, a member of the carcinoembryonic antigen gene family is down-regulated in colorectal carcinomas. *J. Biol. Chem.*, 1994; 269: 32924-32931
- [119] Thompson J., Zimmermann W., Osthus-Bugut P., Schleussner C., Eades-Perner A.M., Barnert S., Von Kleist S., Wilcocks T., Craig I., Tynan K.: Long-range chromosomal mapping of the carcinoembryonic antigen (CEA) gene family cluster. *Genomics*, 1992; 12: 761-772
- [120] Thomson D.M., Krupcy J., Freedman S.O., Gold P.: The radioimmunoassay of circulating carcinoembryonic antigen of the human digestive system. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1969; 64: 161-167
- [121] Tibbetts L.M., Doremus C.M., Tzanakakis G.N., Vezeridis M.P.: Liver metastases with 10 human colon carcinoma cell lines in nude mice and association with carcinoembryonic antigen production. *Cancer*, 1993; 71: 315-321
- [122] Toth C.A., Thomas P., Broitman S.A., Zamcheck N.: Receptor-mediated endocytosis of carcinoembryonic antigen by rat liver Kupffer cells. *Cancer Res.*, 1985; 45: 392-397
- [123] Updyke T.V., Nicolson G.L.: Malignant melanoma cell lines selected *in vitro* for increased homotypic adhesion properties have increased experimental metastatic potential. *Clin. Exp. Metastasis*, 1986; 4: 273-284
- [124] Von Kleist S.: Prognostic factors in breast cancer: theoretical and clinical aspects (review). *Anticancer Res.*, 1996; 16: 3907-3912
- [125] Wagner H.E., Toth C.A., Steele G.D. Jr, Thomas P.: Metastatic potential of human colon cancer cell lines: relationship to cellular differentiation and carcinoembryonic antigen production. *Clin. Exp. Metastasis*, 1992; 10: 25-31
- [126] Watt S.M., Teixeira A.M., Zhou G.Q., Doyonnas R., Zhang Y., Grunert F., Blumberg R.S., Kuroki M., Skubitz K.M., Bates P.A.: Homophilic adhesion of human CEACAM1 involves N-terminal domain interactions: structural analysis of the binding site. *Blood*, 2001; 98: 1469-1479
- [127] Williams A.F., Barclay A.N.: The immunoglobulin superfamily-domains for cell surface recognition. *Annu. Rev. Immunol.*, 1988; 6: 381-405
- [128] Wolmark N., Fisher B., Wieand H.S., Henry R.S., Lerner H., Legault-Poisson S., Deckers P.J., Dimitrov N., Gordon P.H., Jochimsen P.: The prognostic significance of preoperative carcinoembryonic antigen levels in colorectal cancer. Results from NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) clinical trials. *Ann. Surg.*, 1984; 199: 375-382
- [129] Yamamoto Y., Hiraoka E., Mori S., Hamada Y., Kawaguchi N., Matsuura N.: Cleavage of carcinoembryonic antigen induces metastatic potential in colorectal carcinoma. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2005; 333: 223-229
- [130] Yamashita K., Totani K., Iwaki Y., Kuroki M., Matsuoka Y., Endo T., Kobata A.: Carbohydrate structures of nonspecific cross-reacting antigen-2, a glycoprotein purified from meconium as an antigen cross-reacting with anticarcinoembryonic antigen antibody. Occurrence of complex-type sugar chains with the Gal beta 1-3GlcNAc beta 1-3Gal beta 1-4GlcNAc beta 1-outer chains. *J. Biol. Chem.*, 1989; 264: 17873-17881



- [131] Yamashita K., Totani K., Kuroki M., Matsuoka Y., Ueda I., Kobata A.: Structural studies of the carbohydrate moieties of carcinoembryonic antigens. *Cancer Res.*, 1987; 47: 3451–3459
- [132] Zhou G.Q., Zhang Y., Hammarström S.: The carcinoembryonic antigen (CEA) gene family in non-human primates. *Gene*, 2001; 264: 105–112
- [133] Zhou H., Stanners C.P., Fuks A.: Specificity of anti-carcinoembryonic antigen monoclonal antibodies and their effects on CEA-mediated adhesion. *Cancer Res.*, 1993; 53: 3817–3822
- [134] Zimmer R., Thomas P.: Mutations in the carcinoembryonic antigen gene in colorectal cancer patients: implications on liver metastasis. *Cancer Res.*, 2001; 61: 2822–2826
- [135] Zimmermann W., Ortlieb B., Friedrich R., von Kleist S.: Isolation and characterization of cDNA clones encoding the human carcinoembryonic antigen reveal a highly conserved repeating structure. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1987; 84: 2960–2964
- [136] Zimmermann W., Weber B., Ortlieb B., Rudert F., Schempp W., Fiebig H.H., Shively J.E., von Kleist S., Thompson J.A.: Chromosomal localization of the carcinoembryonic antigen gene family and differential expression in various tumors. *Cancer Res.*, 1988; 48: 2550–2554

---

Autorki deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.