

Received: 2012.04.05
Accepted: 2012.07.05
Published: 2012.08.24

Rola CEACAM w aktywacji granulocytów obojętnochłonnych*

Role of CEACAM in neutrophil activation

Anna Pańczyszyn, Maciej Wieczorek

Samodzielna Katedra Biotechnologii i Biologii Molekularnej, Uniwersytet Opolski

Streszczenie

Obecne na powierzchni neutrofilów CEACAM1, CEACAM3, CEACAM4, CEACAM6 i CEACAM8 biorą udział w regulacji ważnych dla tych komórek funkcji: adhezji, fagocytozy, wybuchu tlenowego i degranulacji. CEACAM3 po związaniu bakteryjnych białek Opa aktywuje neutrofile i inicjuje fagocytozę, a CEACAM1 i CEACAM6 oprócz udziału w aktywacji i fagocytozie opóźniają apoptozę. Wszystkie obecne na neutrofilach CEACAM, z wyjątkiem CEACAM3, mogą niezależnie stymulować adhezję neutrofilów do śródbłonna. CEA, który nie występuje na ich powierzchni, wykazuje silne właściwości chemotaktyczne i prawdopodobnie może preaktywować i/lub aktywować neutrofile do adhezji. Indukcja szlaku sygnałowego z udziałem CEACAM może być inicjowana dimeryzacją tych cząsteczek i/lub fosforylacją ich domen cytoplazmatycznych. Aktywność CEACAM w przekazywaniu sygnału zależna jest od wzrostu stężenia jonów wapnia w komórce.

Słowa kluczowe:

CEACAM • neutrofile • aktywacja

Summary

Neutrophils express many surface adhesion molecules, including CEACAM1, CEACAM3, CEACAM4, CEACAM6 and CEACAM8 glycoproteins, which play an important role in biological functions of neutrophils such as adhesion, phagocytosis, oxidative burst and degranulation. CEACAM3 activates neutrophils and initiates phagocytosis as a result of binding to bacterial Opa protein. In addition, CEACAM1 and CEACAM6 can delay apoptosis. All neutrophil CEACAMs, except for CEACAM3, can stimulate adhesion of neutrophils to endothelium. One CEACAM family member, CEA, which is not expressed by neutrophils, displays strong chemotactic activity, and probably can prime and/or activate neutrophils to adhesion. Induction of CEACAM signaling can be initiated by dimerization of CEACAMs and/or phosphorylation of their cytoplasmic domains. CEACAM signaling is often associated with an increase in the cytoplasmic calcium level.

Key words:

CEACAM • neutrophils • activation

Full-text PDF:

<http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1008194>

* Praca była częściowo finansowana ze środków Unii Europejskiej w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego, Projekt „Wiedza i praktyka 2 – klucz do sukcesu w biznesie” POKL.08.02.01-16-016/11.

Word count: 2188
Tables: –
Figures: 7
References: 78

Adres autorki: mgr Anna Pańcyszyn, Samodzielna Katedra Biotechnologii i Biologii Molekularnej, Uniwersytet Opolski, ul. B. Kominka 6a, 45-035 Opole; e-mail: apancyszyn19@gmail.com

Wykaz skrótów: **ARF6** – czynnik uczestniczący w ADP-rybozylacji białek; (ADP-ribosylation factor 6); **Arp2/3** – białko spokrewnione z aktyną 2/3 (actin related protein 2/3); **BxPC3** – linia komórek rakowych trzustki; **C5a** – białko dopełniacza (complement C5a); **cADP-rib** – cykliczna ADP-ryboza; **CD45** – białko błonowe (fosfataza) (receptor tyrosine phosphatase); **Cdc42** – GTPaza z rodziny Rho; **CEA** – antygen karcynoembrionalny (carcinoembryonic antigen); **CR3** – receptor dla składnika dopełniacza (complement receptor 3); **DAG** – diacyloglicerol; **Dia (DRFs)** – białka efektorowe wpływające na polimeryzację aktyny (diaphanous-related forming); **ERK** – kinaza zależna od sygnału zewnątrzkomórkowego (extracellular signal-regulated kinase); **FcγR** – receptor dla regionu Fc przeciwciał (Fc gamma receptor); **FMLP** – N-formylo-metionilo-leucylo-feniloalanina; **FPRL1** – receptor FMLP niskiego powinowactwa (formyl peptide receptor-like 1); **G(α₁βγ)** i **G(α_{12/13}βγ)** – białka G z trzema podjednostkami; **GEF** – białko zaangażowane w wymianę GDP na GTP, aktywujące małe białka G (guanine nucleotide exchange factor); **GM-CSF** – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor); **GPCR G** – receptory sprzężone z białkiem G (protein coupled receptors); **HL-60** – komórki linii ostrej białaczki promielocytarnej; **HUVEC** – ludzkie komórki śródbłonna izolowane z żyły pępowinowej (human umbilical vein endothelial cells); **ICAM-1** – cząsteczki adhezji międzykomórkowej (intercellular adhesion molecule); **IP₃ 1,4,5** – trifosforan inozytolu; **ITAM** – motyw przekazujący sygnały aktywujące (immunoreceptor tyrosine based activation motif); **ITIM** – motyw przekazujący sygnały hamujące (immunoreceptor tyrosine based inhibition motif); **LFA-1** – antygen związany z funkcją limfocytów (lymphocyte function-associated antigen 1); **LTB₄** – leukotrien B₄ (leukotriene B₄); **Mac-1** – cząsteczka adhezyjna makrofagów (macrophages adhesion cell molecule-1); **MAPK** – kinaza aktywowana przez mitogen (mitogen activated protein kinase); **MEK** – aktywator kinazy ERK (ERK activator kinase); **p22_{phox}**, **p40_{phox}**, **p47_{phox}**, **p67_{phox}**, **gp91_{phox}** – podjednostki oksydazy NADPH; **p29Prx** – peroksyredoksyna; **PAF** – czynnik aktywujący płytki krwi (platelet-activating factor); **PAK1** – białkowa kinaza serynowo-treoninowa; **PI5K** – kinaza inozytolo-5-fosforanowa (phosphatidylinositol 5-kinase); **PI3Kγ** – kinaza 3-PIP₂ (phosphatidylinositol 3-kinase); **PIP₂** – fosfatydyloinozytolo-4,5-bisfosforan; **PIP₃** – 3,4,5-trifosforan fosfatydyloinozytolu; **PLC** – fosfolipaza C (phospholipase C); **PTEN** – fosfataza PTEN (phosphatase and tensin homolog); **RAC** – małe białko G z rodziny Rho; **RAC*** – aktywny RAC ze związanym GTP; **ROCK** – kinaza serynowo-treoninowa zależna od GTP-azy RhoA (Rho kinase); **Src** – rodzina kinaz Src (Src kinase family); **Syk** – kinaza Syk; **TLR4** – receptor toll-podobny, receptor dla LPS, (toll-like receptor 4); **TNF** – czynnik martwicy nowotworu (tumor necrosis factor); **TNFR** – receptor dla TNF (tumor necrosis factor receptor); **Vav** – czynnik wymiany nukleotydów Vav (Vav guanine nucleotide exchange factor); **VCAM** – cząsteczki adhezji komórkowej naczyń (vascular cell adhesion molecule); **VLA-4** – antygen bardzo późny (very late antigen-4); **WASP** – białka kodowane przez gen wasp (Wiskott-Aldrich syndrom protein); **WAVE** – białka należące do rodziny białek WASP.

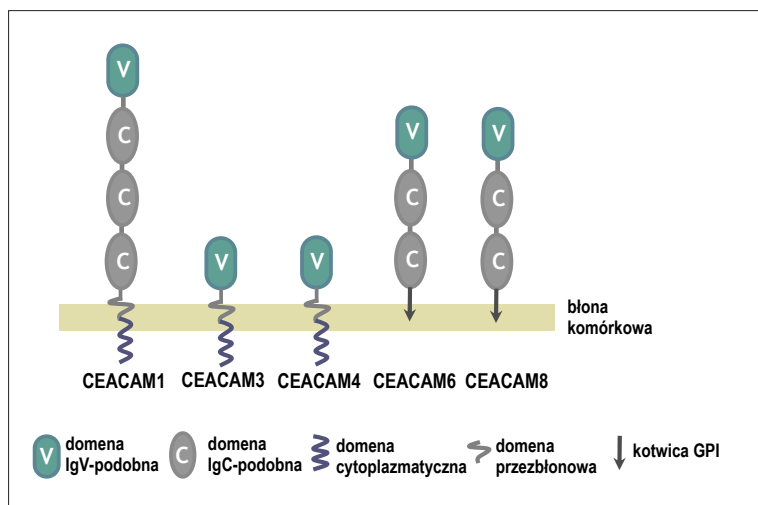
WPROWADZENIE

Granulocyty obojętnochłonne (neutrofile) są wyspecjalizowanymi komórkami krwi uczestniczącymi we wrodzonej odpowiedzi odpornościowej. W reakcji zapalnej, neutrofile opuszczają układ krwionośny i kierowane czynnikami chemotaktycznymi podążają do miejsc zakażenia, gdzie rozpoznają i fagocytują drobnoustroje. W regulacji podstawowych dla neutrofilów funkcji, takich jak chemotaksja, fagocytoza, degranulacja czy apoptoza uczestniczą m.in. obecne na powierzchni neutrofilów cząsteczki adhezyjne z rodziny antygeny karcynoembrionalnego CEACAM

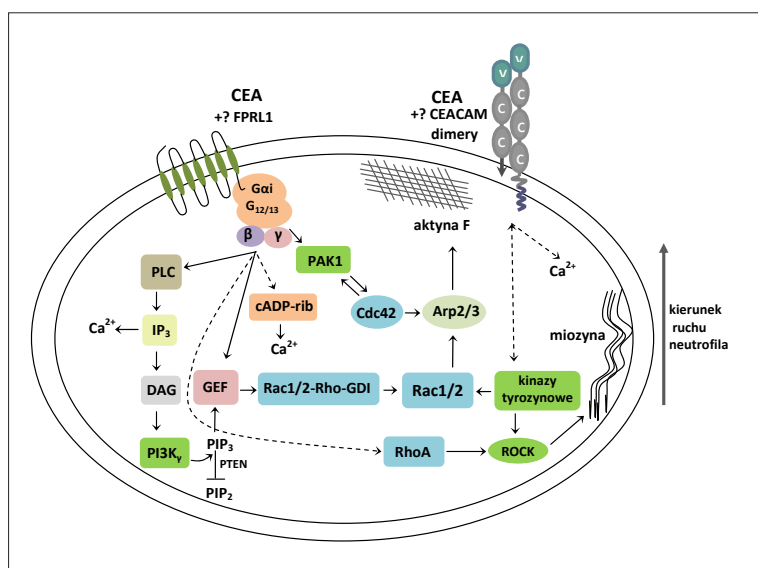
(carcinoembryonic antigen related cell adhesion molecules). Na powierzchni neutrofilów wykazano obecność pięciu z siedmiu głównych CEACAM: CEACAM1, CEACAM3, CEACAM4, CEACAM6 i CEACAM8, natomiast nie stwierdzono występowania CEACAM7 i CEA (ryc. 1).

POTENCJALNY UDZIAŁ CEACAM W CHEMOTAKSJI NEUTROFILÓW

Chemotaksja jest ukierunkowanym ruchem komórek podążających w kierunku wzrastającego stężenia czynnika chemotaktycznego. Czynniki chemotaktyczne uwalniane z drobnoustrojów i zakażonych komórek gospodarza



Ryc. 1. CEACAM występujące na powierzchni neutrofilów



Ryc. 2. Szlaki sygnalizacyjne uruchamiane podczas chemotaksji neutrofilów. Szlak sygnałowy uruchamiany z receptora FPRL1 inicjuje podstawową dla chemotaksji przebudowę cytoskieletu. Bezpośrednimi efektorami tego procesu są kompleks Arp2/3 i kinaza ROCK. Receptor FPRL1 lub dimer CEACAM mogą przpuszczalnie oddziaływać z CEA. Linia ciągła strzałek oznacza szlaki sygnałowe dobrze poznane, a linia przerywana szlaki słabo poznane. Na zielonym tle oznaczono kinazy, a na niebieskim GTP-azy. Udział CEACAM w adhezji neutrofilów

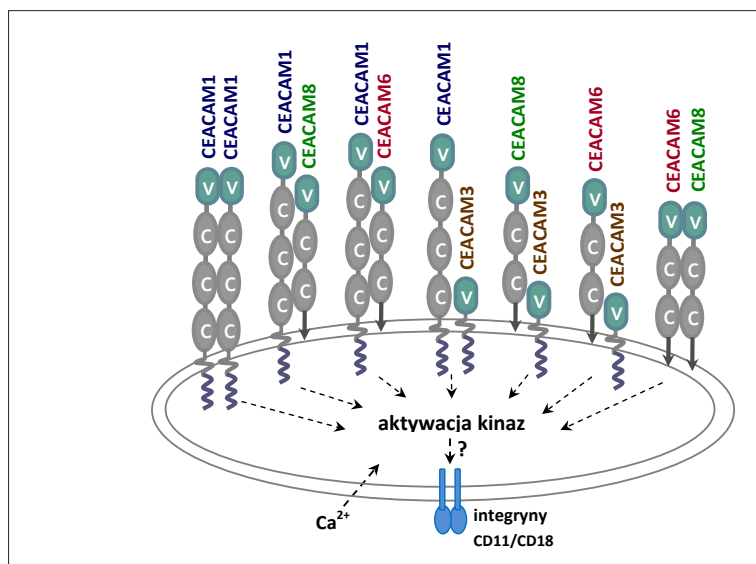
stymulują neutrofile do kontaktu ze śródbłonkiem, a w konsekwencji do adhezji i diapedezy [44,66]. Jednym z silnych czynników chemotaktycznych okazał się CEA, a jego aktywność jest dziesięciokrotnie wyższa od aktywności standardowego peptydu chemotaktycznego FMLP [40].

Dotychczas nie poznano chemotaktycznego receptora dla CEA i jego ścieżki sygnałowej, ale można rozważyć kilka prawdopodobnych sposobów działania CEA. Jednym z nich jest oddziaływanie CEA z receptorem FPRL1 wiążącym FMLP z małym powinowactwem (w zakresie mikromolowym) (ryc. 2). FPRL1 odznacza się niewielką swoistością i oddziałuje z różnymi peptydami i białkami [37]. Innymi potencjalnymi receptorami dla CEA mogą być także obecne na neutrofilach CEACAM1 lub CEACAM6, które w wyniku oddziaływań homo- i/lub heterofilowych [41,42] aktywują kinazy tyrozynowe i uruchamiają wapniozależny szlak sygnałowy [55,59]. Obecnie jednak brak danych doświadczalnych, które wskazywałyby na powiązanie CEACAM1 i CEACAM6 z chemotaksją.

Adhezja neutrofilów często prowadzi do ich aktywacji, fagocytozy, wybuchu tlenowego i degranulacji. W procesach tych pośredniczą, obecne na neutrofilach i komórkach

śródbłonkowych integriny LFA-1 ($\alpha\text{L}\beta_2$), Mac-1 ($\alpha\text{M}\beta_2$) i VLA-4 ($\alpha_4\beta_1$) oraz cząsteczki adhezyjne nadrodziny białek immunoglobulinowych ICAM-1, VCAM-1 [30] i CEACAM [59]. Wykazano, że CEACAM mogą wzmacniać adhezję neutrofilów do komórek śródbłonka (HUVEC) przez zwiększenie stężenia β_2 -integrzyn (CD11/CD18) na powierzchni neutrofilów. Obserwowano także uruchomienie sygnalizacji zależnej od obecności wapnia [57,59].

Istotną rolę w oddziaływaniach komórkowych z udziałem CEACAM pełnią ich domeny N-końcowe [61,71]. W badaniach adhezji neutrofilów do śródbłonka, prowadzonych przez Skubitza i wsp. wykorzystano syntetyczne peptydy odpowiadające fragmentom domen N-końcowych CEACAM [56,58,60]. Inkubacja neutrofilów z syntetycznymi peptydami powodowała jednocześnie zwiększenie stężenia integriny CD11b/CD18 i zmniejszenie CD62 (L-selektyny). Najważniejsze dla aktywności peptydów CEACAM1 (CD66a) okazały się sekwencje: Ser-Met-Pro-Phe (peptyd CD66a-1), Gln-Leu-Phe-Gly (CD66a-2) i Asn-Arg-Gln-Ile-Val (CD66a-3). Inne syntetyczne peptydy, homologiczne z peptydami domen N-końcowych CEACAM3, CEACAM6 i CEA również zwiększały adhezję neutrofilów do komórek śródbłonka HUVEC. Interesującym jest



Ryc. 3. Udział glikoprotein z rodziny CEACAM w przekazywaniu sygnałów w komórce neutrofila [wg [59], zmodyfikowano]

to, że syntetyczny peptyd CD66e-3, identyczny z peptydem występującym w domenie N-końcowej CEA, mimo braku CEA na powierzchni neutrofilów, aktywuje neutrofile zwiększając poziom integryn CD11/CD18 i obniżając CD62. Peptyd CD66e-3 różni się od peptydu CD66a-3 tylko jednym, podobnym pod względem fizykochemicznym aminokwasem, zawiera izoleucynę zamiast waliny. Wydaje się, że syntetyczne peptydy mogą aktywować neutrofile wpływając na dimeryzację obecnych na powierzchni neutrofilów CEACAM.

Inne badania Skubitz i wsp. [57,59] z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko CEACAM1 (CD66a-mAb), CEACAM3 (CD66d-mAb), CEACAM6 (CD66c-mAb) i CEACAM8 (CD66b-mAb) również wykazały aktywację neutrofilów. W teście adhezyjnym neutrofilów do śródbłonna, przeciwciała te przy dłuższym kontakcie znoszą pobudliwość (powodują odzucenie) receptora przy powtórny wiązaniu tego samego liganda. Ponadto przeciwciała CD66a-mAb z dwoma innymi przeciwciałami (np. CD66d-mAb i CD66b-mAb) hamują aktywację nie tylko swoich receptorów, ale także czwartego receptora CEACAM. Jednak żadna z kombinacji przeciwciał bez CD66a-mAb nie hamuje aktywności receptora CEACAM1. Skubitz i wsp. wnioskuje, że istnieje łączność sygnalizacyjna między cząsteczkami CEACAM na powierzchni neutrofilów, przy czym najważniejszą rolę wydaje się odgrywać CEACAM1. Uruchomienie szlaku sygnałowego związane jest prawdopodobnie z dimeryzacją CEACAM. Zjawisko dimeryzacji CEACAM wykazano we wcześniejszych badaniach, zarówno dla wolnych cząsteczek CEA i CEACAM6 w roztworach [24,25,31], jak i zaproponowano w modelach oddziaływań komórkowych CEACAM [1,78]. Skubitz i wsp. [59] przedstawili hipotetyczny model sygnalizacji komórkowej, w którym CEACAM funkcjonują na powierzchni neutrofilów jako homo- i/lub heterodimery i w ten sposób inicjują szlak sygnałowy z udziałem kinaz (ryc. 3).

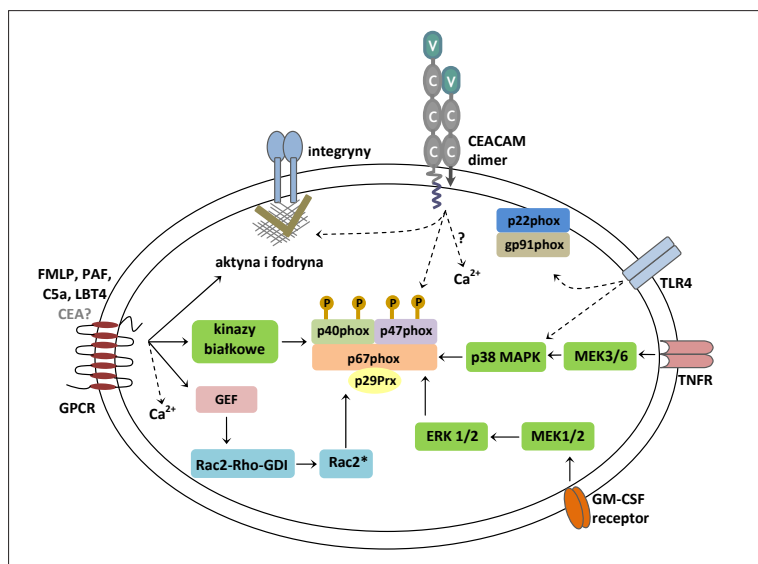
Integryny nie są jedynymi białkami, za pośrednictwem których CEACAM mogą wpływać na adhezję neutrofilów do śródbłonna. Wykazano, że z domeną cytoplazmatyczną CEACAM3 oddziałuje swoiście kalprotektyna, białko

regulujące adhezję i ruch neutrofilów. Oddziaływanie to jest regulowane jonami wapnia i nie wymaga fosforylacji domeny cytoplazmatycznej CEACAM3 [65]. Z kolei domena cytoplazmatyczna CEACAM1 za pośrednictwem białka adaptorowego, paksyliny bierze udział w przebudowie cytoszkieletu neutrofilów podczas adhezji [15]. CEACAM uczestniczą też w oddziaływaniach z macierzą zewnątrzkomórkową, np. dimeryzacja CEACAM8 na powierzchni neutrofilów prowadzi do uwolnienia interleukiny 8, ważnego czynnika chemotaktycznego neutrofilów [51]. Dimeryzacja CEACAM8 (a także CEACAM1 i CEACAM6) prowadzi do zwiększenia adhezji neutrofilów do fibronektyny, białka odpowiadającego za oddziaływania komórka-macierz zewnątrzkomórkowa [39].

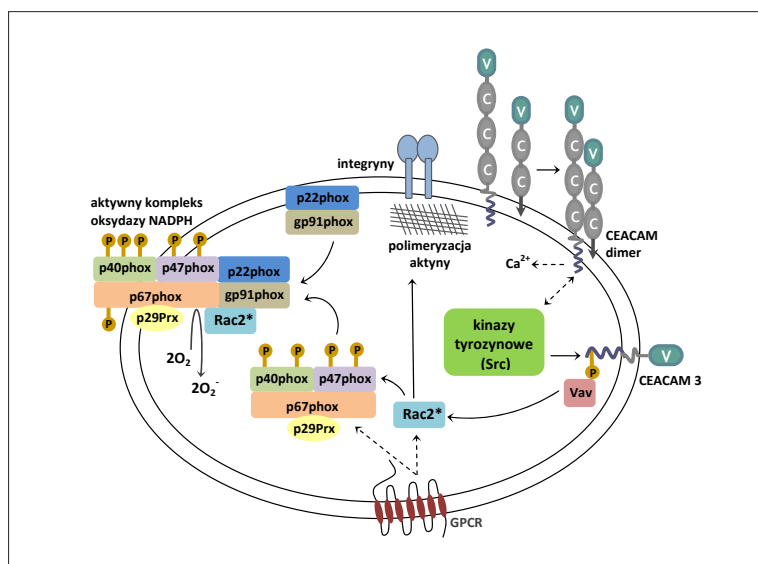
POTENCJALNY UDZIAŁ CEACAM W PREAKTYWACJI NEUTROFILÓW

Preaktywacja (priming) polega na „uczuleniu” neutrofilów na bodźce aktywujące. Preaktywowane neutrofile wykazują wielokrotnie zwiększony potencjał adhezyjny oraz zwiększoną zdolność do fagocytozy, wytwarzania reaktywnych związków tlenu i wydzielania cytokin [10]. Jedną z podstawowych reakcji biochemicznych inicjowanych podczas preaktywacji jest częściowa fosforylacja niektórych podjednostek oksydazy NADPH, która katalizuje szybkie wytwarzanie reaktywnego anionu nadtlennego (O_2^-) w procesie zwanym wybuchem tlenowym [16]. Oksydaza NADPH składa się z części katalitycznej (podjednostki gp91phox i p22phox) osadzonej w błonie komórkowej i błonach ziarnistości neutrofilowych oraz części cytosolowej (podjednostki: p47phox, p67phox, p40phox; białko G-Rac2 i p29-Prx). W czasie preaktywacji neutrofilów enzym NADPH nie jest aktywny, gdyż jego składniki nie są jeszcze ostatecznie połączone (ryc. 4) [52]. Ponieważ efekty chemotaktyczne i preaktywacyjne są zazwyczaj ze sobą sprzężone, można się spodziewać również właściwości preaktywacyjnych w przypadku CEA, będącego czynnikiem chemotaktycznym.

Preaktywacja wiąże się także z przebudową cytoszkieletu neutrofila niezbędną do adhezji i fagocytozy. Aktywna i m.in. fodryna przemieszczają się z cytoplazmy w kierunku błony komórkowej w rejon kontaktu neutrofila z inną komórką



Ryc. 4. Szlaki sygnałowe uruchamiane w neutrofilach podczas preaktywacji. Receptory GPCR (zwłaszcza FPRL1) lub dimery CEACAM mogą przypuszczalnie oddziaływać z CEA. Szlaki sygnałowe wywodzące się z wymienionych receptorów inicjują przebudowę cytoszkieletu, aktywację integryn oraz częściową fosforylację cytosolowych podjednostek oksydazy NADPH. Na rycinie pokazano również inne znane receptory biorące udział w preaktywacji neutrofilów (TLR4, TNFR i receptor GM-CSF). Linia ciągła strzałek oznacza szlaki sygnałowe dobrze poznane, a linia przerywana szlaki słabo poznane. Na zielonym tle oznaczono kinazy, a na niebieskim GTP-azy



Ryc. 5. Szlaki sygnałowe uruchamiane w neutrofilach podczas aktywacji. Aktywacja neutrofilów wywołana jest wiązaniem FMLP lub C5a z receptorem GPCR; białek Opa z CEACAM3, lub dimeryzacją CEACAM. Następuje dalsza fosforylacja podjednostek oksydazy NADPH i utworzenie aktywnego kompleksu. Linia ciągła strzałek oznacza szlaki sygnałowe dobrze poznane, a linia przerywana szlaki słabo poznane. Na zielonym tle oznaczono kinazy, a na niebieskim GTP-azy

(ryc. 4) [62]. Na powierzchni neutrofilów w rejonie adhezji, β_2 -integryny (LFA-1) łączą z cytoszkieletem. W procesie mobilizacji β_2 -integryn uczestniczą białka pomocnicze, np. L-selektyna i prawdopodobnie niektóre białka z rodziny CEACAM [26,27].

Przeciwciała poliklonalne anti-CEACAM zwiększają aktywność β_2 -integryn, a także indukują zmianę kształtu neutrofilów i pojawienie się pseudopodiów. Szczegóły tych oddziaływań nie są znane, ale przypuszcza się, że obecne na neutrofilach CEACAM ułatwiają prezentację β_2 -integryny dla ICAM-1 innej komórki. Nie bez znaczenia pozostaje też i to, że dimeryzacja CEACAM zwiększa stężenie wapnia w cytoplazmie, co może modulować działanie L-selektyny, która w cytoplazmie tworzy kompleks z kalmoduliną [75].

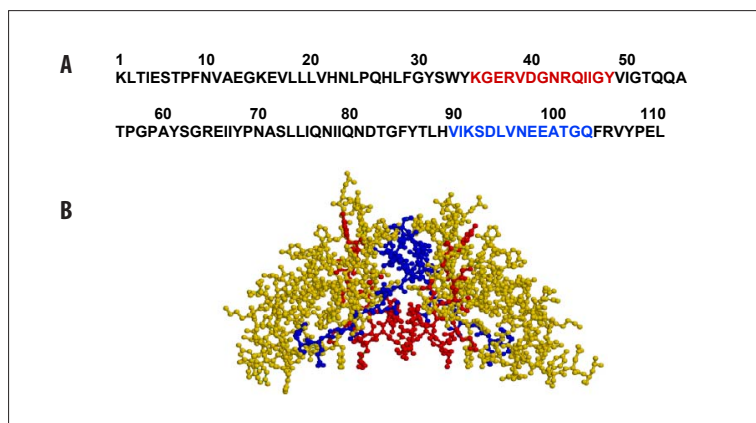
ROLA CEACAM W AKTYWACJI NEUTROFILÓW

Pełna aktywacja neutrofilów i gotowość do wybuchu tlenowego następuje po związaniu ligandów, takich jak: FMLP, składniki dopełniacza (C5a), czy białka bakteryjne. Podczas

aktywacji następuje dalsza fosforylacja podjednostek cytosolowych oksydazy NADPH, zapoczątkowana w czasie preaktywacji. W pełni ufosforylowane podjednostki są przemieszczane do błony komórkowej, gdzie łączą się z podjednostkami gp91phox i p22phox [17]. Jednocześnie obserwuje się wzmożoną adhezję neutrofilów, co wiąże się z przebudową cytoszkieletu. Ścieżki sygnałowe uruchamiane w aktywowanych neutrofilach przedstawiono na ryc. 5.

Wybuch tlenowy może być także zapoczątkowany oddziaływaniem CEACAM3 z bakteryjnymi białkami Opa i uruchomieniem oddzielnej drogi przekazywania sygnału (ryc. 5). Kinazy z rodziny Src fosforylują reszty tyrozynowe w motywie ITAM cytoplazmatycznego fragmentu CEACAM3 [8]. Do ufosforylowanych reszt przyłącza się czynnik wymiany nukleotydu guaninowego Vav, który aktywuje GTP-azę Rac2 katalizując wymianę GDP na GTP [45,49,50].

Do aktywacji neutrofilów zdolne są również inne CEACAM. Przyłączenie przeciwciał anti-CEACAM8 do preaktywowanych neutrofilów prowadzi do silnego wybuchu



Ryc. 6. Sekwencja domeny N-końcowej CEA (**A**) i przestrzenny model dimeru domen N-końcowych CEA (**B**); kolorem czerwonym i niebieskim zaznaczono peptydy, które samodzielnie aktywują neutrofile (patrz tekst). Oba peptydy znajdują się w rejonie kontaktu N-końcowych domen monomerów dimeru CEA

tlenowego [34]. Aktywacja neutrofilów do wybuchu tlenowego może być wynikiem wiązania przez CEACAM1 lub CEACAM8 prozapalnego mediatora, galektyny 3 [18]. Proces ten wymaga prawdopodobnie oddziaływania CEACAM1 z CEACAM8 [64] ponieważ CEACAM1, w przeciwieństwie do CEACAM8, nie indukuje samodzielnie sygnalizacji aktywującej. Przypuszczenie to zdają się potwierdzać wyniki badań Singera, który wykazał, że CEACAM1 i CEACAM8 agregują na powierzchni ludzkich neutrofilów, jednak dalsze etapy tej sygnalizacji pozostają nieznane [54].

Wyniki badań Skubitz i wsp. sugerują, że w aktywacji neutrofilów uczestniczy także CEA, nieobecny na neutrofilach [58,60]. Wykazano, że dwa syntetyczne peptydy K³⁵ – Y⁴⁸ i V⁹⁰ – Q¹⁰³ (w stężeniu 100 μM) identyczne z fragmentami peptydowymi domeny N-końcowej CEA (ryc. 6A), aktywują neutrofile w teście adhezyjnym z komórkami HUVEC. Oba fragmenty peptydowe znajdują się w rejonie styku monomerów domen N-końcowych tworzących dimer (ryc. 6B) [23]. Domena N-końcowa łatwo dimeryzuje w roztworze wodnym i jeżeli może aktywować neutrofile poprzez wymienione fragmenty peptydowe, to raczej oddziałuje z neutrofilem w postaci monomeru.

UDZIAŁ CEACAM W NEUTROFILOWEJ FAGOCYTOZIE

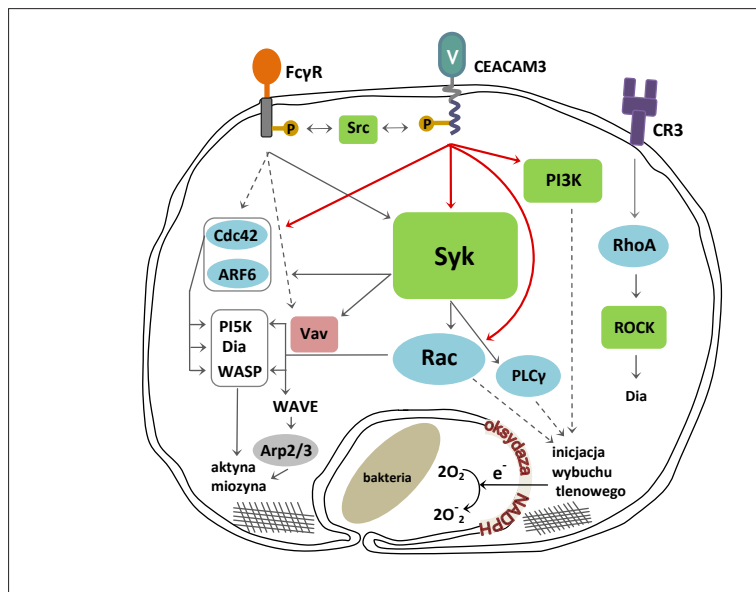
Zaktywowane neutrofile stają się wyspecjalizowanymi fagocytami. W pochłanianiu drobnoustrojów pośredniczą trzy główne typy receptorów: receptory dla fragmentu Fc przeciwciał (FcγR), receptory dla składnika dopełniacza (CR3) oraz CEACAM3. Związanie ligandów z receptorami FcγR i CEACAM3 prowadzi do aktywacji kinaz z rodziny Src, a w przypadku CR3 kinazy ROCK. Zaktywowane kinazy uruchamiają kaskady innych enzymów i białek efektorowych uczestniczących w indukcji wybuchu tlenowego (ryc. 7) [72].

W fagocytozie bakterii przez neutrofile biorą udział CEACAM1, CEACAM6 i CEACAM3, z których ten ostatni odgrywa najważniejszą rolę [19,20]. CEACAM3 wiąże bakterie *Neisseria gonorrhoeae* za pośrednictwem białek Opa [5,6,19,68,69] oraz uczestniczy w fagocytozie *Haemophilus influenzae* i *Moraxella catarrhalis* [21,67]. Wiązanie drobnoustrojów przez CEACAM3 nie wymaga opsonizacji [49]. Po związaniu ligandów bakteryjnych przez CEACAM3, kinazy z rodziny Src fosforylują reszty tyrozynowe w motywie ITAM receptora [20,36,46].

Następuje aktywacja głównej kinazy Syk, która aktywuje m.in. Rac i PLCγ [48] oraz wiele białek efektorowych (Dia, WASP, PI5K) uczestniczących w przebudowie cytoszkieletu (ryc. 7) [3]. Ponadto CEACAM3 wiąże podjednostkę regulatorową kinazy 3-fosfatydyloinozytolu (PI3K), za pośrednictwem domeny SH2 i w ten sposób aktywuje kinazę konieczną do pobudzenia wytwarzania reaktywnych form tlenu w fagocytach [9].

Jeśli chodzi o CEACAM3 przeprowadzono interesujące badania nad fagocytozą z udziałem komórek HeLa transfekowanych DNA dla CEACAM3. Komórki HeLa CEACAM3-pozytywne fagocytują kulki polistyrenowe opłaszczone przeciwciałami skierowanymi przeciwko CEACAM3. Obserwowano zależność między wielkością pochłanianych kulek, a aktywacją kinazy Syk; fagocytoza kulek mniejszych, zbliżonych wielkością do bakterii *Neisseria*, nie wymaga aktywacji kinazy Syk, natomiast fagocytoza kulek większych (5,6 μm) wymagała aktywacji tego enzymu [48].

W pochłanianiu bakterii bierze udział także CEACAM1 [38]. Wiązanie bakterii przez CEACAM1 jest gatunkowośwoiste. Wykazano, że bakterie rozpoznają domenę N-końcową ludzkiego CEACAM1, ale nie wiążą się z ortologami domen N-końcowych innych ssaków. Porównanie sekwencji aminokwasowej domen N-końcowych różnych gatunków ssaków wykazało, że największe różnice występują w pasmach CC'C'FG β struktury, mniejsze w pasmach AA'BDE [70]. Poza tym CEACAM1 obecne na neutrofilach mają unikalny, komórkowośwoisty wzór glikozylacji i zawierają niesjalowane łańcuchy cukrowe typu Lewis^x [4,33]. Internalizacja bakterii *Neisseria* za pośrednictwem CEACAM1 i CEACAM6 (w przeciwieństwie do CEACAM3) bezpośrednio nie wywołuje wybuchu tlenowego neutrofilów [47]. Wynik ten nie jest zaskakujący, gdyż CEACAM1 zawiera w domenie cytoplazmatycznej motyw ITIM odpowiedzialny za przekazywanie sygnałów hamujących [2]. Przypuszczano raczej, że związanie liganda będzie hamować aktywujące szlaki sygnałowe. Takie efekty obserwowano w limfocytach T CD4⁺, gdzie w wyniku fosforylacji tyrozyny motywu ITIM CEACAM1 dochodziło do rekrutacji fosfataz i wygaszania sygnalizacji aktywującej zależnej od motywu ITAM innych receptorów [7]. Niedawne badania na neutrofilach wykazały jednak, że CEACAM1 w tych komórkach nie hamuje ścieżki sygnałowej zależnej od obecnego w CEACAM3 motywu ITAM [47].



Ryc. 7. Szlaki sygnalizacyjne uruchamiane podczas fagocytozy neutrofilowej. Trzy główne receptory: FcγR, CEACAM3 i CR3 biorą udział w inicjacji fagocytozy neutrofilowej. Centralnymi cząsteczkami szlaku sygnałowego są kinaza Syk i GTP-aza Rac. Aktywna oksydaza NADPH (obecna w błonach fagosomu) katalizuje reakcję wytwarzania O_2^- . Linia ciągła strzałek oznacza szlaki sygnałowe dobrze poznane, a linia przerywana szlaki słabo poznane, na niebieskim tle oznaczono kinazy, a na niebieskim GTP-azy

Następstwem fagocytozy neutrofilowej jest degranulacja ziarnistości cytoplazmatycznych, z których uwalniane są do fagolizosomu lub poza komórkę toksyczne dla drobnoustrojów substancje. W degranulację, podobnie jak w wybuch tlenowy, zaangażowane są m.in. CEACAM, które uruchamiają szlaki sygnałowe z udziałem kinaz, takich jak Syk, czy PI3K [9,47,48]. Ponadto na powierzchnię neutrofilów transportowane są CEACAM6 i CEACAM8 uwalniane odpowiednio z granul pierwszorzędowych [48] i drugorzędowych [11,29,76]. CEACAM8, który w spoczynkowych neutrofilach występuje na powierzchni w niewielkich ilościach może być dobrym wskaźnikiem ich aktywności *in vivo*. Znaczny wzrost poziomu CEACAM8 na powierzchni neutrofilów jest skorelowany z zawartością CEACAM8 w surowicy chorych z rozwiniętym stanem zapalnym [77]. Ponadto CEACAM8 może wpływać na aktywność neutrofilów dzięki heterofilnym oddziaływaniom z CEACAM6 za pośrednictwem domen N-końcowych obu cząsteczek [28,41,42,76].

ROLA CEACAM W APOPTOZIE NEUTROFILÓW

Apoptoza jest procesem niezbędnym do utrzymania homeostazy układu odpornościowego. Neutrofile krążące w krwiobiegu przy braku stymulacji czynników chemotaktycznych starzeją się i ulegają programowanej śmierci zwanej apoptozą konstytutywną [22,32,73]. Znane są dwa szlaki sygnałowe apoptozy:

- wewnętrzny, indukowany stresem, związany z uwolnieniem cytochromu c z mitochondriów i aktywacją kaspazy 9;
- zewnętrzny, indukowany aktywacją receptorów śmierci z rodziny TNF, prowadzący do aktywacji kaspazy 8. Oba szlaki prowadzą do aktywacji kaspazy 3, głównej kaspazy efektorowej apoptozy.

Badania Singera i wsp. wykazały, że CEACAM1 odgrywa rolę w zapobieganiu apoptozie neutrofilów u szczurów [53]. Stymulacja neutrofilów prowadzi do wzrostu poziomu

CEACAM1 na ich powierzchni, a związanie CEACAM1 ze swoistymi przeciwciałami powoduje opóźnienie spontanicznej i indukowanej ligandem Fas (CD95-L) apoptozy. Głównym efektem antyapoptotycznego wpływu CEACAM1 jest aktywacja kinazy Erk1/2 oraz hamowanie kaspazy 3. Podobne wyniki uzyskano w badaniach nad różnicowaniem komórek linii HL-60 za pomocą kwasu *trans*-retinowego (ATRA). Komórki HL-60 są powszechnie stosowane w modelowych badaniach różnicowania neutrofilów [35,43]. Po jednodniowym traktowaniu komórek HL-60 kwasem ATRA obserwowano zmiennej poziom CEACAM1 w populacji komórek. Jedynie komórki CEACAM1-pozytywne wchodziły w etap starzenia (senescence), ale nie apoptozy, co wskazuje na antyapoptotyczne działanie CEACAM1 w neutrofilach [43]. Wyniki te pośrednio potwierdzają obserwacje dotyczące korelacji pomiędzy przeżywalnością monocytów, a zależnym od CEACAM1 wzrostem ilości inhibitora apoptozy Bcl2 i zahamowaniem aktywacji kaspazy 3. Przeciwciała anti-CEACAM1 skutecznie chronią monocyty przed apoptozą. Podobny efekt obserwowano dla postaci rozpuszczalnej CEACAM1. Wiązanie przeciwciał z CEACAM1 wywołuje aktywację antyapoptotycznej kinazy Akt zależnej od kinazy 3-fosfatydyloinozytolu (PI3K), ale nie ma wpływu na aktywność kinazy Erk. Zatem poprzez kontrolowanie szlaków sygnałowych Erk/MEK i PI3K/Akt, CEACAM1 funkcjonuje jako ważny regulator procesów apoptozy, różnicowania i wzrostu komórek [74].

Skutki opóźniania apoptozy odnotowano także dla CEACAM6. Dimeryzacja CEACAM6 w komórkach BxPC3 uruchamia wiele reakcji prowadzących do aktywacji kinazy tyrozynowej c-Src i fosforylacji kinazy płytek przylegania (p125FAK). CEACAM6 moduluje aktywność kinazy Akt, która fosforyluje prokaspazę 9 i zapobiega jej aktywacji. Hamowanie prokaspazy 9 wpływa na funkcje apoptosomu i znacznie osłabia aktywację efektorowej kaspazy 3 [12,13,14].

PIŚMIENICTWO

- [1] Bates P.A., Luo J., Sternberg M.J.: A predicted three-dimensional structure for the carcinoembryonic antigen (CEA). *FEBS Lett.*, 1992; 301: 207–214
- [2] Beauchemin N., Kunath T., Robitaille J., Chow B., Turbide C., Daniels E., Veillette A.: Association of biliary glycoprotein with protein tyrosine phosphatase SHP-1 in malignant colon epithelial cells. *Oncogene*, 1997; 14: 783–790
- [3] Billker O., Popp A., Brinkmann V., Wenig G., Schneider J., Caron E., Meyer T.F.: Distinct mechanisms of internalization of *Neisseria gonorrhoeae* by members of the CEACAM receptor family involving Rac1- and Cdc42-dependent and -independent pathways. *EMBO J.*, 2002; 21: 560–571
- [4] Bogoevska V., Horst A., Klampe B., Lucka L., Wagener C., Nollau P.: CEACAM1, an adhesion molecule of human granulocytes, is fucosylated by fucosyltransferase IX and interacts with DC-SIGN of dendritic cells via Lewis x residues. *Glycobiology*, 2006; 16: 197–209
- [5] Bos M.P., Grunert F., Belland R.J.: Differential recognition of members of the carcinoembryonic antigen family by Opa variants of *Neisseria gonorrhoeae*. *Infect. Immun.*, 1997; 65: 2353–2361
- [6] Bos M.P., Kuroki M., Krop-Wątorek A., Hogan D., Belland R.J.: CD66 receptor specificity exhibited by neisserial Opa variants is controlled by protein determinants in CD66 N domains. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998; 95: 9584–9589
- [7] Boulton I.C., Gray-Owen S.D.: Neisserial binding to CEACAM1 arrests the activation and proliferation of CD4⁺ T lymphocytes. *Nat. Immunol.*, 2002; 3: 229–236
- [8] Brümmer J., Neumaier M., Göpfert C., Wagener C.: Association of pp60c-src with biliary glycoprotein (CD66a), an adhesion molecule of the carcinoembryonic antigen family downregulated in colorectal carcinomas. *Oncogene*, 1995; 11: 1649–1655
- [9] Buntru A., Kopp K., Voges M., Frank R., Bachmann V., Hauck C.R.: Phosphatidylinositol 3'-kinase activity is critical for initiating the oxidative burst and bacterial destruction during CEACAM3-mediated phagocytosis. *J. Biol. Chem.*, 2011; 286: 9555–9566
- [10] Condliffe A.M., Kitchen E., Chilvers E.R.: Neutrophil priming: pathophysiological consequences and underlying mechanisms. *Clin. Sci.*, 1998; 94: 461–471
- [11] Ducker T.P., Skubitz K.M.: Subcellular localization of CD66, CD67, and NCA in human neutrophils. *J. Leukoc. Biol.*, 1992; 52: 11–16
- [12] Duxbury M.S., Ito H., Ashley S.W., Whang E.E.: CEACAM6 cross-linking induces caveolin-1-dependent, Src-mediated focal adhesion kinase phosphorylation in BxPC3 pancreatic adenocarcinoma cells. *J. Biol. Chem.*, 2004; 279: 23176–23182
- [13] Duxbury M.S., Ito H., Ashley S.W., Whang E.E.: c-Src-dependent cross-talk between CEACAM6 and $\alpha_5\beta_3$ integrin enhances pancreatic adenocarcinoma cell adhesion to extracellular matrix components. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2004; 317: 133–141
- [14] Duxbury M.S., Ito H., Benoit E., Waseem T., Ashley S.W., Whang E.E.: A novel role for carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 6 as a determinant of gemcitabine chemoresistance in pancreatic adenocarcinoma cells. *Cancer Res.*, 2004; 64: 3987–3993
- [15] Ebrahimnejad A., Flayeh R., Unteregger G., Wagener C., Brümmer J.: Cell adhesion molecule CEACAM1 associates with paxillin in granulocytes and epithelial and endothelial cells. *Exp. Cell Res.*, 2000; 260: 365–373
- [16] el Benna J., Faust L.P., Babior B.M.: The phosphorylation of the respiratory burst oxidase component p47phox during neutrophil activation. Phosphorylation of sites recognized by protein kinase C and by proline-directed kinases. *J. Biol. Chem.*, 1994; 269: 23431–23436
- [17] El-Benna J., Dang P.M., Gougerot-Pocidallo M.A.: Priming of the neutrophil NADPH oxidase activation: role of p47phox phosphorylation and NOX2 mobilization to the plasma membrane. *Semin. Immunopathol.*, 2008; 30: 279–289
- [18] Feuk-Lagerstedt E., Jordan E.T., Leffler H., Dahlgren C., Karlsson A.: Identification of CD66a and CD66b as the major galectin-3 receptor candidates in human neutrophils. *J. Immunol.*, 1999; 163: 5592–5598
- [19] Gray-Owen S.D., Dehio C., Haude A., Grunert F., Meyer T.F.: CD66 carcinoembryonic antigens mediate interactions between Opa-expressing *Neisseria gonorrhoeae* and human polymorphonuclear phagocytes. *EMBO J.*, 1997; 16: 3435–3445
- [20] Hauck C.R., Meyer T.F., Lang F., Gulbins E.: CD66-mediated phagocytosis of Opa₅₂ *Neisseria gonorrhoeae* requires a Src-like tyrosine kinase- and Rac1-dependent signalling pathway. *EMBO J.*, 1998; 17: 443–454
- [21] Hill D.J., Virji M.: A novel cell-binding mechanism of *Moraxella catarrhalis* ubiquitous surface protein UspA: specific targeting of the N-domain of carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecules by UspA1. *Mol. Microbiol.*, 2003; 48: 117–129
- [22] Kobayashi S.D., DeLeo F.R.: Role of neutrophils in innate immunity: a systems biology-level approach. *Wiley Interdiscip. Rev. Syst. Biol. Med.*, 2009; 1: 309–333
- [23] 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
- [24] 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
- [25] Krop-Wątorek A., Sedlaczek P., Lisowska E.: The subunit structure of non-specific cross-reacting antigen (NCA). *Mol. Immunol.*, 1983; 20: 777–785
- [26] Kuijpers T.W., Hoogerwerf M., van der Laan L.J., Nagel G., van der Schoot C.E., Grunert F., Roos D.: CD66 nonspecific cross-reacting antigens are involved in neutrophil adherence to cytokine-activated endothelial cells. *J. Cell Biol.*, 1992; 118: 457–466
- [27] Kuijpers T.W., van der Schoot C.E., Hoogerwerf M., Roos D.: Cross-linking of the carcinoembryonic antigen-like glycoproteins CD66 and CD67 induces neutrophil aggregation. *J. Immunol.*, 1993; 151: 4934–4940
- [28] 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 molecules of two neutrophil CD66 antigens, CEACAM6 and CEACAM8. *J. Leukoc. Biol.*, 2001; 70: 543–550
- [29] Kuroki M., Matsuo Y., Kinugasa T., Matsuoka Y.: Augmented expression and release of nonspecific cross-reacting antigens (NCAs), members of the CEA family, by human neutrophils during cell activation. *J. Leukoc. Biol.*, 1992; 52: 551–557
- [30] Ley K., Laudanna C., Cybulsky M.I., Nourshargh S.: Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. *Nat. Rev. Immunol.*, 2007; 7: 678–689
- [31] Lisowska E., Krop-Wątorek A., Sedlaczek P.: The dimeric structure of carcinoembryonic antigen (CEA). *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1983; 115: 206–211
- [32] Lord J. M., Butcher S., Killampali V., Lascelles D., Salmon M.: Neutrophil ageing and immunosenescence. *Mech. Ageing Dev.*, 2001; 122: 1521–1535
- [33] Lucka L., Fernando M., Grunow D., Kannicht C., Horst A.K., Nollau P., Wagener C.: Identification of Lewis x structures of the cell adhesion molecule CEACAM1 from human granulocytes. *Glycobiology*, 2005; 15: 87–100
- [34] Lund-Johansen F., Olweus J., Symington F.W., Arli A., Thompson J.S., Vilella R., Skubitz K., Horejsi V.: Activation of human monocytes and granulocytes by monoclonal antibodies to glycosylphosphatidylinositol-anchored antigens. *Eur. J. Immunol.*, 1993; 23: 2782–2791
- [35] Martin S.J., Bradley J.G., Cotter T.G.: HL-60 cells induced to differentiate towards neutrophils subsequently die via apoptosis. *Clin. Exp. Immunol.*, 1990; 79: 448–453
- [36] McCaw S.E., Schneider J., Liao E.H., Zimmermann W., Gray-Owen S.D.: Immunoreceptor tyrosine-based activation motif phosphorylation during engulfment of *Neisseria gonorrhoeae* by the neutrophil-restricted CEACAM3 (CD66d) receptor. *Mol. Microbiol.*, 2003; 49: 623–637
- [37] Migeotte I., Communi D., Parmentier M.: Formyl peptide receptors: a promiscuous subfamily of G protein-coupled receptors controlling immune responses. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2006; 17: 501–519
- [38] Muenzner P., Bachmann V., Kuespert K., Hauck C.R.: The CEACAM1 transmembrane domain, but not the cytoplasmic domain, directs internalization of human pathogens via membrane microdomains. *Cell. Microbiol.*, 2008; 10: 1074–1092
- [39] Nair K.S., Zingde S.M.: Adhesion of neutrophils to fibronectin: role of the CD66 antigens. *Cell. Immunol.*, 2001; 208: 96–106
- [40] Ohwada A., Takahashi H., Nagaoka I., Iwabuchi K., Mikami O., Kira S.: Effect of cigarette smoke on the mRNA and protein expression of carcinoembryonic antigen (CEA), a possible chemoattractant for neutrophils in human bronchioloalveolar tissues. *Thorax*, 1995; 50: 651–657

- [41] 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
- [42] 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
- [43] Ozeki M., Shively J.E.: Differential cell fates induced by all-trans retinoic acid-treated HL-60 human leukemia cells. *J. Leukoc. Biol.*, 2008; 84: 769–779
- [44] Parent C.A.: Making all the right moves: chemotaxis in neutrophils and Dictyostelium. *Curr. Opin. Cell Biol.*, 2004; 16: 4–13
- [45] 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
- [46] Sadarangani M., Pollard A.J., Gray-Owen S.D.: Opa proteins and CEACAMs: pathways of immune engagement for pathogenic *Neisseria*. *FEMS Microbiol. Rev.*, 2011; 35: 498–514
- [47] Sarantis H., Gray-Owen S.D.: Defining the roles of human carcinoembryonic antigen-related cellular adhesion molecules during neutrophil responses to *Neisseria gonorrhoeae*. *Infect. Immun.*, 2012; 80: 345–358
- [48] Sarantis H., Gray-Owen S.D.: The specific innate immune receptor CEACAM3 triggers neutrophil bactericidal activities via a Syk kinase-dependent pathway. *Cell. Microbiol.*, 2007; 9: 2167–2180
- [49] Schmitter T., Agerer F., Peterson L., Münzner 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
- [50] Schmitter T., Pils S., Sakk V., Frank R., Fischer K.D., Hauck C.R.: The granulocyte receptor carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 3 (CEACAM3) directly associates with Vav to promote phagocytosis of human pathogens. *J. Immunol.*, 2007; 178: 3797–3805
- [51] Schröder A.K., Uciechowski P., Fleischer D., Rink L.: Crosslinking of CD66B on peripheral blood neutrophils mediates the release of interleukin-8 from intracellular storage. *Hum. Immunol.*, 2006; 67: 676–682
- [52] Sheppard F.R., Kehler M.R., Moore E.E., McLaughlin N.J., Banerjee A., Silliman C.C.: Structural organization of the neutrophil NADPH oxidase: phosphorylation and translocation during priming and activation. *J. Leukoc. Biol.*, 2005; 78: 1025–1042
- [53] Singer B.B., Klaike E., Scheffrahn I., Müller M.M., Kammerer R., Reutter W., Öbrink B., Lucka L.: CEACAM1 (CD66a) mediates delay of spontaneous and Fas ligand-induced apoptosis in granulocytes. *Eur. J. Immunol.*, 2005; 35: 1949–1959
- [54] Singer B.B., Scheffrahn I., Heymann R., Sigmundsson K., Kammerer R., Öbrink B.: Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1 expression and signaling in human, mouse, and rat leukocytes: evidence for replacement of the short cytoplasmic domain isoform by glycosylphosphatidylinositol-linked proteins in human leukocytes. *J. Immunol.*, 2002; 168: 5139–5146
- [55] Skubitz K.M., Campbell K.D., Ahmed K., Skubitz A.P.: CD66 family members are associated with tyrosine kinase activity in human neutrophils. *J. Immunol.*, 1995; 155: 5382–5390
- [56] Skubitz K.M., Campbell K.D., Skubitz A.P.: Synthetic peptides of CD66a stimulate neutrophil adhesion to endothelial cells. *J. Immunol.*, 2000; 164: 4257–4264
- [57] Skubitz K.M., Campbell K.D., Skubitz A.P.: CD66a, CD66b, CD66c and CD66d each independently stimulate neutrophils. *J. Leukoc. Biol.*, 1996; 60: 106–117
- [58] Skubitz K.M., Campbell K.D., Skubitz A.P.: Synthetic peptides from the N-domains of CEACAMs activate neutrophils. *J. Pept. Res.*, 2001; 58: 515–526
- [59] Skubitz K.M., Skubitz A.P.: Interdependency of CEACAM-1, -3, -6, and -8 induced human neutrophil adhesion to endothelial cells. *J. Transl. Med.*, 2008; 6: 78
- [60] Skubitz K.M., Skubitz A.P.: Two new synthetic peptides from the N-domain of CEACAM1 (CD66a) stimulate neutrophil adhesion to endothelial cells. *Biopolymers*, 2011; 96: 25–31
- [61] Stern N., Markel G., Arnon T.I., Gruda R., Wong H., Gray-Owen S.D., Mandelboim O.: Carcinoembryonic antigen (CEA) inhibits NK killing via interaction with CEA-related cell adhesion molecule 1. *J. Immunol.*, 2005; 174: 6692–6701
- [62] Stie J., Jesaitis A.J.: Reorganization of the human neutrophil plasma membrane is associated with functional priming: implications for neutrophil preparations. *J. Leukoc. Biol.*, 2007; 81: 672–685
- [63] Stocks S.C., Kerr M.A., Haslett C., Dransfield I.: CD66-dependent neutrophil activation: a possible mechanism for vascular selectin-mediated regulation of neutrophil adhesion. *J. Leukoc. Biol.*, 1995; 58: 40–48
- [64] Stocks S.C., Ruchaud Sparagano M.H., Kerr M.A., Grunert F., Haslett C., Dransfield I.: CD66: role in the regulation of neutrophil effector function. *Eur. J. Immunol.*, 1996; 26: 2924–2932
- [65] Streichert T., Ebrahimnejad A., Ganzer S., Flayeh R., Wagener C., Brummer J.: The microbial receptor CEACAM3 is linked to the calprotectin complex in granulocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2001; 289: 191–197
- [66] Van Haastert P.J., Devreotes P.N.: Chemotaxis: signalling the way forward. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2004; 5: 626–634
- [67] Virji M., Evans D., Griffith J., Hill D., Serino L., Hadfield A., Watt S.M.: Carcinoembryonic antigens are targeted by diverse strains of typable and non-typable *Haemophilus influenzae*. *Mol. Microbiol.*, 2000; 36: 784–795
- [68] Virji M., Makepeace K., Ferguson D.J., Watt S.M.: Carcinoembryonic antigens (CD66) on epithelial cells and neutrophils are receptors for Opa proteins of pathogenic *Neisseriae*. *Mol. Microbiol.*, 1996; 22: 941–950
- [69] Virji M., Watt S.M., Barker S., Makepeace K., Doyonnas R.: The N-domain of the human CD66a adhesion molecule is a target for Opa proteins of *Neisseria meningitidis* and *Neisseria gonorrhoeae*. *Mol. Microbiol.*, 1996; 22: 929–939
- [70] Voges M., Bachmann V., Kammerer R., Gophna U., Hauck C.R.: CEACAM1 recognition by bacterial pathogens is species-specific. *BMC Microbiol.*, 2010; 10: 117
- [71] 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
- [72] Witko-Sarsat V., Rieu P., Descamps-Latscha B., Lesavre P., Halbwachs-Mecarelli L.: Neutrophils: molecules, functions and pathophysiological aspects. *Lab. Invest.*, 2000; 80: 617–653
- [73] Witko-Sarsat V., Pederzoli-Ribeil M., Hirsch E., Sozzani S., Cassatella M.A.: Regulating neutrophil apoptosis: new players enter the game. *Trends Immunol.*, 2011; 32: 117–124
- [74] Yu Q., Chow E.M., Wong H., Gu J., Mandelboim O., Gray-Owen S.D., Ostrowski M.A.: CEACAM1 (CD66a) promotes human monocyte survival via a phosphatidylinositol 3-kinase- and AKT-dependent pathway. *J. Biol. Chem.*, 2006; 281: 39179–39193
- [75] Zarbock A., Ley K.: Mechanisms and consequences of neutrophil interaction with the endothelium. *Am. J. Pathol.*, 2008; 172: 1–7
- [76] Zhao L., Furebring M., Xu S., Venge P.: Subcellular localization and mobilization of carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 8 in human neutrophils. *Br. J. Haematol.*, 2004; 125: 666–673
- [77] Zhao L., Xu S., Fjaertoft G., Pauksen K., Hakansson L., Venge P.: An enzyme-linked immunosorbent assay for human carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 8, a biological marker of granulocyte activities *in vivo*. *J. Immunol. Methods*, 2004; 293: 207–214
- [78] 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

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.