

CEACAM6在消化系恶性肿瘤中的研究进展

刘梅, 吴会超

刘梅, 吴会超, 遵义医学院附属医院消化内科 贵州省遵义市 563099

刘梅, 在读硕士, 主要从事胃肠道肿瘤的研究。

贵州省科技厅、遵义医学院、遵义市科技局联合基金资助项目, No. LKZ[2013]-13号

作者贡献分布: 本文综述由刘梅整理、撰写; 吴会超审校。

通讯作者: 吴会超, 教授, 主任医师, 563099, 贵州省遵义市大连路149号, 遵义医学院附属医院消化内科。
wuhuichao985@163.com

收稿日期: 2015-09-08

修回日期: 2015-09-29

接受日期: 2015-10-26

在线出版日期: 2015-12-08

Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 6 in gastrointestinal carcinomas

Mei Liu, Hui-Chao Wu

Mei Liu, Hui-Chao Wu, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563099, Guizhou Province, China

Supported by: Guizhou Provincial Department of Science, Zunyi Medical College, and Zunyi Technology Bureau Jointly Funded Projects, No. [2013]LKZ-13

Correspondence to: Hui-Chao Wu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, 149 Dalian Road, Zunyi 563099, Guizhou Province, China. wuhuichao985@163.com

Received: 2015-09-08

Revised: 2015-09-29

Accepted: 2015-10-26

Published online: 2015-12-08

Abstract

Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecules 6 (CEACAM6) belongs to the immunoglobulin superfamily, is overexpressed in 70% of solid tumors, and strikingly correlates with prognosis in gastrointestinal tumors. CEACAM6 participates in the development of tumors mainly by promoting tumor invasion and metastasis, resisting tumor cell anoikis, enhancing tumor drug resistance, and facilitating tumor cells to escape from the immune mechanism. In recent years, studies show that CEACAM6 has a great application potential in the diagnosis of gastrointestinal carcinomas. In this paper, we summarize the research progress of CEACAM6 in gastrointestinal carcinomas and discuss some related hot issues, with an aim to provide a theoretical foundation for the future clinical application of CEACAM6.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Carcinoembryonic antigen related adhesion molecule 6; Tumor; Diagnosis; Treatment

Liu M, Wu HC. Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 6 in gastrointestinal carcinomas. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(34): 5499-5506
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5499.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5499>

摘要

癌胚抗原相关黏附分子6(carcinoembryonic antigen related adhesion molecules 6, CEACAM6)属于免疫球蛋白超家族成员之

背景资料

目前全世界消化系统恶性肿瘤发病率高, 预后差, 研究发现癌胚抗原相关黏附分子6(carcinoembryonic antigen related adhesion molecules 6, CEACAM6)在70%的实体肿瘤中表达高于正常组织, 在胃肠道肿瘤中的表达程度与患者预后显著相关, 有希望成为新的肿瘤标志物并用于肿瘤的治疗。

同行评议者

黄杰安, 主任医师, 广西医科大学第一附属医院

■ 研究前沿

目前CEACAM6参与肿瘤发生、发展的机制研究主要集中在CEACAM6促进肿瘤的侵袭、转移, 以及抗凋亡, 而相关信号通路及其是否受到miRNA及肿瘤干细胞的调控等尚待进一步研究。

一, 在70%的实体肿瘤中表达高于正常组织, 在胃肠道肿瘤中的表达程度与患者预后显著相关。CEACAM6主要通过促进肿瘤的侵袭、转移, 抗肿瘤细胞失巢凋亡, 增强肿瘤药物抗性以及逃避肿瘤免疫等多方面机制参与到肿瘤的发生、发展中。不断有研究显示CEACAM6在临床肿瘤的诊断与治疗上有较大的应用潜力。本文就近年来国内外关于CEACAM6在消化系恶性肿瘤中的研究现状作一综述, 并提出下一步研究中的相关热点问题, 以期为CEACAM6的临床应用提供理论依据。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 癌胚抗原相关黏附分子6; 肿瘤; 诊断; 治疗

核心提示: 癌胚抗原相关黏附分子6(carcinoembryonic antigen related adhesion molecules 6, CEACAM6)属于免疫球蛋白超家族成员之一, 在胃肠道肿瘤中的表达程度与患者预后显著相关。本文就CEACAM6在消化系恶性肿瘤中的作用机制及最新研究现状作一综述, 以期为CEACAM6的进一步研究及临床应用提供可能的方向。

刘梅, 吴会超. CEACAM6在消化系恶性肿瘤中的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(34): 5499-5506 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5499.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5499>

0 引言

1965年, Gold等^[1]首次发现在正常胚胎肠及结直肠癌中广泛存在一种分子量大小为18000的糖蛋白, 而健康人肠道并不表达, 随后的研究证实, 在胃肠道肿瘤、胰腺癌、肺癌、乳腺癌等恶性肿瘤中亦有表达, 故将此种蛋白命名为“癌胚抗原”(carcino-embryonic antigen, CEA)。迄今为止, CEA的概念已从一种糖蛋白扩展为一个基因家族, 包含两大类: 一是癌胚抗原相关黏附分子(carcinoembryonic antigen related adhesion molecules, CEACAMs), 包括CEACAM1、CEACAM3、CEACAM4、CEACAM5、CEACAM6、CEACAM7等共12种蛋白; 另一类为妊娠特异性糖蛋白(pregmancy-specific glycoprotein, PSG)^[2]。CEACAMs在细胞黏附、细胞间信号传导, 炎症以及肿瘤的侵袭、转移、凋亡上发挥作用, 目前普遍认为CEACAM1, CEACAM5(即通常

所说的CEA), CEACAM6是肺癌、大肠癌、胰腺癌、胃癌可靠的生物标志物和未来可能的治疗靶点^[3]。CEACAM1在多种肿瘤中呈现低表达或表达缺失, 被认为是抑癌基因, 而CEACAM6在大多数的实体性肿瘤中均表达上调, 在肿瘤的发生发展-尤其是消化系恶性肿瘤中起着重要的作用^[4]。

1 CEACAM6蛋白的结构与生物学功能

1.1 CEACAM6蛋白的结构 CEACAM6又称CD66c、NCA-90, 是一种表达于细胞膜表面的糖蛋白, 定位于19号染色体q13.2, 编码一条由266个氨基酸残基组成的免疫球蛋白(Ig)区域^[5], 其蛋白质分子N端由108个氨基酸组成的免疫球蛋白可变区样结构域(IgV)以及6个免疫球蛋白恒定区(IgC)2型样结构域组成, 通过糖基磷脂酰肌醇A(glycosyl phosphatidyl inositol-A, GPI-A)锚定在细胞膜上, 且不能被磷脂酰肌醇特异性磷脂酶c裂解脱离^[6]。GPI锚定的CEACAM6蛋白虽然缺乏跨膜或细胞内结构域, 但可通过细胞膜上的“脂质筏”结构调节细胞内的信号事件, 从而对细胞的生物学行为产生影响^[7]。

1.2 CEACAM6蛋白的功能 CEACAM6蛋白在正常上皮细胞、血管内皮细胞、粒细胞, T细胞、NK细胞中低表达, 通过促进细胞与细胞、细胞与细胞外基质(extracellular matrix, ECM)之间的黏附发挥生物学功能。然而在恶性上皮细胞肿瘤(如胃肠道肿瘤、胰腺癌、肺癌、乳腺癌)中普遍表达增高^[3,8], 有研究显示增高的CEACAM6可通过相互交联增加c-Src活性, 在细胞质膜微囊蛋白(caveolin-1)的参与下诱导p125FAK酪氨酸磷酸化^[7], 同时, CEACAM6与整合蛋白 $\alpha_{v\beta_3}$ 还可形成一个信号的交互网络实现信号的传递, 从而增加细胞与细胞外基质的黏附, 影响细胞的生物学行为^[9]。目前的研究^[10]表明, 在肿瘤组织中, CEACAM6主要通过打破组织结构, 影响细胞极性及分化, 抗肿瘤细胞失巢凋亡, 增加肿瘤侵袭、转移能力和药物抗性从而促进肿瘤的发生、发展。

2 CEACAM6在常见消化系恶性肿瘤中的表达情况

CEACAM6在胰腺癌、胃癌、结直肠癌、肝细胞癌、胆管癌中的表达均高于正常组

组织, 且与肿瘤的分期、浸润深度及淋巴结转移密切相关. 有研究^[11]表明, 在胰腺癌组织中, CEACAM6蛋白的检出率高达82%. CEACAM6高表达与淋巴结转移、高疾病分期和较短的手术后生存率有关, 而与肿瘤的大小、浸润深度无明显相关性, 并可作为淋巴结转移的唯一独立决定因素. 在对75例胃癌患者研究^[12]中发现, CEACAM6在胃癌组织中的表达与淋巴结转移、肿瘤分期、术后生存时间密切相关, 然而Zhao等^[13]用RT-PCR检测CEACAM6在外周血中的表达发现其表达情况与胃癌分期相关, 但与淋巴结转移无关. Kim等^[5]在结直肠癌的研究中发现, CEACAM6蛋白的表达与肿瘤的分期、淋巴结转移相关, 并可根据其表达程度将结直肠癌患者术后复发风险划分为高危组、低危组, CEACAM6可作为独立的指标预测预后. 肝细胞癌组织中CEACAM6蛋白的表达与肿瘤包膜、肿瘤分期、静脉癌栓和肿瘤分化程度显著相关, 而与HBV感染无关, 提示CEACAM6可能与肝细胞癌的发生、发展相关^[14]. 同样, 在肝内胆管癌中^[15], CEACAM6与淋巴结转移、肿瘤分期及生存期有关. CEACAM6在消化系恶性肿瘤中的表达与患者的年龄、性别均无相关性.

3 CEACAM6促进肿瘤的发生、发展

3.1 CEACAM6促进肿瘤的侵袭、转移
CEACAM6不仅在消化系肿瘤组织中被证明与肿瘤的分期、淋巴结转移密切相关, 在胃癌、胰腺癌、结直肠癌、胆管癌等肿瘤细胞系中, CEACAM6均可促进肿瘤细胞侵袭、转移, 而沉默该基因表达可逆转上述作用. Zhang等^[16]和Zang等^[17]构建过表达CEACAM6的胃癌细胞株SGC7901、MKN45, 发现肿瘤细胞的侵袭能力显著增强, 而沉默该基因后侵袭力则下降. 动物实验进一步证明了这一现象: 小鼠注射过表达CEACAM6的胃癌细胞后, 4/5出现了肺或肝脏转移灶, 甚至出现恶病质表现, 而对照组则无转移灶. 研究还发现该作用是通过诱导非受体酪氨酸激酶磷酸化实现的, 同时, CEACAM6可通过增加FAK磷酸化从而促进肿瘤血管生成, 这提示C-SRC及FKA信号可能是CEACAM6促进肿瘤侵袭转移的两大重要机制. 除此之外, 有研究^[18]显示CEACAM6还可影响VEGF的表达促血管形成, 以重组人血管内

皮素抑制剂可有效降低血清中CEACAM6的表达, 提高晚期胃癌治疗效果.

上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)就是上皮细胞失去细胞极性及细胞间连接的过程, 肿瘤细胞可通过EMT增强侵袭、迁移能力, 肿瘤的抗药性亦与之相关^[19]. Chen等^[20]在胰腺癌的研究中发现, 过表达CEACAM6的细胞株SW1990-CEACAM6在形态学上倾向于向间质细胞转化, 上皮标志物E-cadherin表达降低, 而间质标志物Vimentin表达明显上调, 功能实验证明过表达CEACAM6具有促进SW1990胰腺癌细胞株侵袭, 增加耐药性, 证明CEACAM6能够通过介导EMT促进胰腺癌的发生、发展, 在进一步的动物实验中也应证了这一点^[21]. 同样, 在胃癌的研究中也得出了相似的结论^[22], 沉默胃癌细胞中CEACAM6蛋白表达, 检测N-cadherin、Vimentin表达下调, 而E-cadherin表达增加, CEACAM6过表达后则相反, 表明CEACAM6与EMT的发生相关, 进一步实验发现: CEACAM6增加了金属基质蛋白酶-9(matrix metalloproteinases-9, MMP-9)的活性, 用特异性抗MMP-9抗体能够逆转CEACAM6介导的细胞侵袭和转移, 而金属基质蛋白酶被认为有促进EMT形成的作用; 同时, 研究还发现CEACAM6可增加AKT磷酸化的水平并能被PI3K的阻断剂逆转产生间质向上皮转化(mesenchymal-epithelial transition, MET)改变. 以上这些研究表明CEACAM6可能通过MMP-9、PI3K/AKT信号通路促进了EMT的发生, 从而增强了肿瘤侵袭和转移. 除此之外, Duxbury等^[23]认为CEACAM6还可通过MMP-2、胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor I, IGF-I)及其受体发挥作用. 而关于其上游的调控机制研究甚少, Chen等^[20]在胰腺癌的研究中发现, miR-29a/b/c能对CEACAM6转录后水平产生调控作用, 从而促进EMT的发生, 在肺癌细胞中发现, 生长抑制因子-5(inhibitor of growth 5, ING5)可通过增加CEACAM6从而促进EMT的发生^[24], 然而胃肠道肿瘤中暂未见相关研究.

3.2 CEACAM6抗肿瘤细胞分化与失巢凋亡
上皮细胞和内皮细胞之间通常需要细胞-细胞或是细胞-基质的接触才能生存和繁殖, 当这种接触不充分或黏附在不适当的基质上则可启

■ 相关报道

CEACAM6主要通过促进肿瘤的侵袭、转移, 抑制分化, 抗肿瘤细胞失巢凋亡, 增强肿瘤药物抗性以及逃避肿瘤免疫等多方面机制参与肿瘤的发生、发展中. 本文对以上机制做出了系统全面的阐述.

■ 创新盘点

目前对于CEACAM6的分子调控机制以及其他肿瘤相关因子相互作用网络仍不清楚, 因此本文在文献综述的基础上总结出了未来研究中的几个热点问题, 望对研究者有所助益。

动细胞的失巢凋亡。失巢凋亡是一种程序性的细胞死亡, 而肿瘤细胞拥有抵抗失巢凋亡的特性, 从而获得侵袭、转移的能力^[25]。CEACAM6是免疫球蛋白超家族成员, 发挥细胞间黏附分子的作用, 曾经被认为是一种“分化标记”, 原因在于CEACAM6在肿瘤发生, 包括组织结构、细胞极性、分化及失巢凋亡上发挥重要作用。其过表达在许多人类肿瘤上存在且促进了抗失巢凋亡及抑制分化^[26]。

在人结肠癌细胞SW-1222, Caco-2中内源性CEACAM6的表达与细胞的极性、分化程度呈正相关性, 过表达CEACAM6后细胞3D培养可见形态欠规则, 发育不全, 极化小管的数量明显低于对照组, 动物实验得出了同样的结论^[27]。Duxbury等^[28]及Ordoñez等^[29]研究小组证明了CEACAM6能抑制肿瘤细胞凋亡与失巢凋亡, 从而参与恶性肿瘤的生长过程。CEACAM6通过与整联蛋白配体结合增多, 干扰整联蛋白受体-配体的结合, 从而抑制失巢凋亡及细胞分化, 而纤连蛋白及整联蛋白 $\alpha_5\beta_1$ 的特异性抗体可逆转这一改变。在胰腺癌的研究中发现: *AKT*和*c-src*是CEACAM6的下游靶基因, CEACAM6通过*c-src*激酶依赖的方式调控AKT的活性从而发挥作用, 其过表达可能发挥着使细胞免于细胞色素C诱导后Caspase3活性增强而导致的细胞凋亡^[28]。

3.3 CEACAM6增强药物抗性 目前研究认为, 过表达CEACAM6能使胰腺癌细胞避免吉西他滨诱导的细胞不良反应。相反, 敲除该基因能增强化疗敏感性。CEACAM6促进肿瘤细胞药物抗性的形成可能与其抗失巢凋亡相关, 即可能与*AKT*和*c-src*等下游靶基因相关。Duxbury等^[26]研究发现BxPC-3胰腺癌细胞对吉西他滨的敏感性和CEACAM6基因表达量呈负相关, 进一步在Capan2胰腺癌细胞中过表达CEACAM6基因可增加吉西他滨抗性, 而特异性siRNA抑制其表达后可通过一种Src依赖的方式调节AKT活性从而恢复对药物的敏感性。在对胃癌肿瘤干细胞侧群细胞(SP)的研究^[30]表明, SP细胞通过表达CEACAM6增加了对阿霉素、5-氟尿嘧啶以及吉西他滨的化学抗性, 同时, 在SP中还可见上皮细胞及间质细胞标志物的表达变化, 这些指标亦与药物抗性相关。结直肠癌肿瘤干细胞中亦有类似报道^[31]。究竟CEACAM6、EMT在抗肿瘤药物抗性的形

成过程中是否存在关联性? 陈建敏等^[32]研究表明CEACAM6可通过介导EMT增加肿瘤的抗药性, 其机制是否亦与PI3K/AKT信号通路相关尚有待进一步研究证实。许春红等^[33]以microRNA沉默*Snail*基因表达后发现耐药基因*ERCC1*表达下调, 而*Ecadherin*表达上调, 达到了逆转人胃癌细胞株SGC7901/DDP对DDP的耐药性, 由此说明转录因子*Snail*在EMT促进胃癌耐药中发挥着作用。而CEACAM6与该转录因子, 或是参与EMT的其他重要转录因子有无相关关系尚未见研究。

3.4 CEACAM6抗肿瘤免疫 免疫学家认为体内经常发生细胞的恶变, 而免疫系统可以控制这种恶变, 2002年Dunn等^[34]提出了“免疫编辑理论”, 指出机体免疫系统在抗肿瘤的同时又可对肿瘤重新塑形, 具体包括免疫消除、免疫均衡、免疫逃逸三阶段。免疫消除即免疫监视, 免疫均衡指的是肿瘤尚未被免疫系统完全杀灭, 彼此处于相持阶段, 而免疫逃逸是肿瘤被免疫系统“重塑和编辑”之后突破免疫防线, 进入临床肿瘤期^[35]。

肿瘤细胞可通过多种途径逃避机体的免疫监视, 如低表达肿瘤相关抗原、抗原提呈异常、缺乏共刺激信号、T细胞无能以及细胞因子表达异常等。机体内抗肿瘤以T细胞免疫为主, 特别是CD8⁺T发挥着重要作用。德国研究者^[36]在对骨髓瘤的研究中发现, 骨髓瘤细胞表面的CEACAM6通过与细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic lymphocyte, CTL)捆绑、交联, 减弱了T细胞的活性, 造成T细胞无反应性, 利用特异性单克隆抗体或si-RNA敲除CEACAM6基因后可恢复T细胞对肿瘤细胞的正常免疫反应。同样, 在对结肠癌的研究中也发现, CEA可诱导无功能性幼稚CD8⁺T细胞, 从而不能诱导有效抗肿瘤细胞因子[白介素(interleukin, IL)-2、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、干扰素(interferon, IFN)- γ 等]产生, 在体内不能执行抗肿瘤效应, 研究还表明这种无功能CD8⁺T的产生可能与某些共刺激分子的表达相关^[37]。

4 CEACAM6临床应用前景

4.1 CEACAM6作为临床肿瘤标志物 随着对CEA家族成员的研究不断深入, 人们发现除了经典的CEACAM5(常称CEA)外, CEACAM6

在胰腺癌、结直肠癌、胃癌中均有潜力成为新的肿瘤标志物应用于临床, 对于评价肿瘤的转移与患者的预后十分有意义。在胰腺癌^[38]的研究中也发现, CEACAM6阴性的患者肿瘤的分期更早, 无淋巴结转移, 术后生存期更长。同样, Jantscheff等^[39]用COX比例风险模型分析结直肠癌的预后发现, CEACAM6可作为独立危险因素用于预测预后, 提示未来有希望成为一个新的肿瘤标志物应用于临床。CEACAM6在高分期(III-IV期)胃癌患者中表达较高, 分期为IV期的表达明显高于I-III期的表达, 这提示我们CEACAM6在肿瘤早期转移的判断上有重要的价值, 同时, Zhao等^[13]通过对82例胃癌患者外周血CEACAM6、ITGB1、CYR61等可能的肿瘤标志物检测发现, CEACAM6对于胃癌转移的早期诊断与预测预后的敏感性均高于CEA(CEACAM5), 在结直肠癌中的表达比CEA的特异性更高, 可作为复发的生物学标志物^[6], 但上述结论尚待更大样本研究结果的支撑。总之, 未来CEACAM6作为恶性肿瘤标志物或是联合其他标志物共同用于消化系恶性肿瘤的诊断价值较大, 但尚需更进一步研究证实。

4.2 CEACAM6作为治疗靶点的研究

4.2.1 基因疫苗: 肿瘤基因疫苗的研究是基于人体免疫系统对肿瘤发生、发展的抵制作用。人为地将编码外源性抗原的基因插入到真核表达质粒中, 然后将质粒导入人体内, 诱导机体产生免疫应答从而达到治疗肿瘤的目的。1994年, 研究者首次构建了重组痘苗rv-CEA并成功诱导机体产生针对CEA特异性的免疫应答, 可有效抑制肿瘤细胞的生长, 表明CEA可作为有效的肿瘤免疫靶点^[40]。然而, 随后的研究证明, CEA在激发特异性CTL上效果有限, 可能与其免疫原性较差有关, 目前已有研究人员将眼光转向了新的治疗靶点CEACAM6, 同时试图构建其他不同的基因疫苗载体, 如单克隆抗体、共注射黏附分子、细胞因子表达质粒, 使用免疫佐剂等方法以增强基因疫苗的免疫原性。Riley等^[41]运用抗CEACAM6单克隆抗体成功地增加了胰腺癌细胞移植瘤对吉西他滨的敏感性, 并认为该过程可能是通过抑制MMP-9活性实现的^[42]。同时抗CEACAM6抗体scFv可通过分子结构中的D1-D1同嗜二聚体促使肿瘤细胞的凋亡。Jin等^[43]构建同时表达CEACAM6及4-1BBL的双表达质粒载体pIRES-CEACAM6-

4-1BBL, 动物体内转染抗原递呈细胞, 发现可促进T细胞活化, 有效诱导CD8⁺ CTL的产生和细胞因子IFN- γ 的分泌, 发挥抗肿瘤作用, 并且这种抗肿瘤作用比单表达质粒载体pIRES-CEACAM6更有效。另外, 除了治疗方面, 一种新的CEACAM6单克隆抗体-AP11目前被认为在肝细胞癌等11种CEACAM6阳性的恶性肿瘤中亦有着重要的诊断价值^[44]。在未来, 特异性肿瘤抗原(诱导特异性抗肿瘤免疫反应)联合应用共刺激分子(增强抗肿瘤免疫反应的强度)以及细胞因子(能激活多信号途径拮抗肿瘤)的基因疫苗将是肿瘤治疗的新策略; 除此之外, 抗CEACAM6单克隆抗体结合药物的治疗也被证明为抗肿瘤的可行之策^[45]。

4.2.2 基因治疗: 基因治疗指的是把某些遗传物质转移到活体内, 通过蛋白的表达达到治疗某种疾病的目的。CEACAM6可促进肿瘤的发生、发展, 而人为地敲除该基因可逆转这一改变。Wang等^[10]、Kalinina等^[46]及Blumenthal等^[47]研究小组以siRNA敲除胰腺癌大鼠模型中CEACAM6的表达, 发现可减少微血管形成、抑制肿瘤生长和转移, 使肿瘤细胞避免失巢凋亡进而降低肿瘤细胞的侵袭转移能力, 提高肿瘤细胞对化疗药物的敏感性。以siRNA-CEACAM6为基础的靶向基因治疗特异性强, 对原发及转移瘤都有良好疗效, 且不易产生耐药性, 是目前肿瘤临床治疗的一个全新领域, 而以siRNA/shRNA结合其他抗肿瘤基因被认为效果可能更优。Long等^[48]成功构建出了新型靶向CEACAM6-shRNA及双自杀基因yCDglyTK的联合基因载体, 转染胰腺癌细胞SW1990可显著抑制细胞生长及侵袭、转移。然而其不良反应及实际应用价值尚有待进一步实验证实。

5 结论

CEACAM6在大多数消化系恶性肿瘤中呈现高表达, 通过促进肿瘤的侵袭、转移, 抑制细胞分化与失巢凋亡、增加药物抗性以及抗肿瘤免疫等多种途径促进肿瘤的发生、发展。CEACAM6对检测肿瘤的转移与预测预后有着重要的价值, 有望成为未来肿瘤标志物之一。针对CEACAM6设计的肿瘤疫苗与相关基因治疗在肿瘤细胞与动物实验中都表现出了较好的疗效, 提示CEACAM6有望成为未来抗肿瘤

同行评价

本文系统的阐述了CEACAM6在肿瘤的侵袭、转移, 失巢凋亡, 药物抗性, 免疫逃逸等多方面机制, 分析其在消化系肿瘤的发生发展中发挥的重要作用, 并引用较多文献证据证明, 较全面地分析了其作用机制及临床应用前景。

治疗的有效靶点之一。

但是, 目前对于CEACAM6的分子调控机制以及CEACAM6与其他肿瘤相关因子相互作用网络的研究仍不是很清楚, 因此未来研究的热点问题可能集中在以下几个方面: (1)CEACAM6能否通过其他信号途径如TGF- β /Smads、Ras/MAPK、Wnt/catenin诱导EMT, 从而促进肿瘤的侵袭、转移与耐药, 通过沉默CEACAM6的基因表达能否实现MET的逆转; 同时, 对该基因上游的靶点研究甚少, 如纤维连接蛋白、整合素 $\alpha_v\beta_3$ 等是否可通过调节CEACAM6的表达而促进胃癌的侵袭转移尚有待进一步研究; (2)CEACAM1、CEACAM5、CEACAM6、CEACAM7被认为是CEA家族中与肿瘤密切相关的蛋白, 且常表达于相同组织和细胞中, 这几种蛋白之间是否存在相互交叉作用或是形成共同表达体参与肿瘤发生、发展值得探索; (3)CEACAM6属于癌胚抗原, 最初在胚胎发育中出现, 未来的一个研究方向是该蛋白对肿瘤干细胞的影响, 以及沉默后肿瘤干细胞的生物学行为改变; (4)目前miRNAs作为肿瘤发展与侵袭的标志物越来越重要^[49], 非小细胞肺癌中 miR-149、miR-205、miR-494、miR-708都可调节CEACAM6的表达^[50]。在胃肠道肿瘤中miRNA与CEACAM6的研究甚少, 同时越来越多的研究证明miRNAs与EMT的发生也是密切相关的, 这三者之间有无相关性及其机制也是下一步研究的方向之一; (5)以CEACAM6为靶点的疗法有望成为未来肿瘤治疗的新希望, 包括肿瘤疫苗、单克隆抗体以及敲除该基因或是联合其他基因的治疗方式可能为未来肿瘤治疗带来新的希望。同时, 联合抗肿瘤药物的使用可有效降低药物的耐药性也为目前消化系肿瘤化疗耐药率高的问题找到了可能的突破口。但以上研究目前尚不成熟, 有待未来更进一步实验佐证。

6 参考文献

- Gold P, Freedman SO. Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. *J Exp Med* 1965; 122: 467-481 [PMID: 4953873 DOI: 10.1084/jem.122.3.467]
- Czepczyńska-Krężel H, Krop-Wątorek A. [Human carcinoembryonic antigen family proteins, structure and function]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2012; 66: 521-533 [PMID: 22922152]
- Beauchemin N, Arabzadeh A. Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecules (CEACAMs) in cancer progression and metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 2013; 32: 643-671 [PMID: 23903773 DOI: 10.1007/s10555-013-9444-6]
- Chapin C, Bailey NA, Gonzales LW, Lee JW, Gonzalez RF, Ballard PL. Distribution and surfactant association of carcinoembryonic cell adhesion molecule 6 in human lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2012; 302: L216-L225 [PMID: 22037359 DOI: 10.1152/ajplung.00055.2011]
- Kim KS, Kim JT, Lee SJ, Kang MA, Choe IS, Kang YH, Kim SY, Yeom YI, Lee YH, Kim JH, Kim KH, Kim CN, Kim JW, Nam MS, Lee HG. Overexpression and clinical significance of carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 6 in colorectal cancer. *Clin Chim Acta* 2013; 415: 12-19 [PMID: 22975528 DOI: 10.1016/j.cca.2012.09.003]
- Pańczyszyn A, Wiczeorek M. [Role of CEACAM in neutrophil activation]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2012; 66: 574-582 [PMID: 22922158 DOI: 10.5604/17322693.1008194]
- Duxbury MS, Ito H, Ashley SW, Whang EE. 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 [PMID: 15047698 DOI: 10.1074/jbc.M402051200]
- Balk-Møller E, Kim J, Hopkinson B, Timmermans-Wielenga V, Petersen OW, Villadsen R. A marker of endocrine receptor-positive cells, CEACAM6, is shared by two major classes of breast cancer: luminal and HER2-enriched. *Am J Pathol* 2014; 184: 1198-1208 [PMID: 24655379 DOI: 10.1016/j.ajpath.2013.12.013]
- Duxbury MS, Ito H, Ashley SW, Whang EE. c-Src-dependent cross-talk between CEACAM6 and $\alpha_5\beta_1$ integrin enhances pancreatic adenocarcinoma cell adhesion to extracellular matrix components. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 317: 133-141 [PMID: 15047158 DOI: 10.1016/j.bbrc.2004.03.018]
- Wang Y, Gangeswaran R, Zhao X, Wang P, Tysome J, Bhakta V, Yuan M, Chikkanna-Gowda CP, Jiang G, Gao D, Cao F, Francis J, Yu J, Liu K, Yang H, Zhang Y, Zang W, Chelala C, Dong Z, Lemoine N. CEACAM6 attenuates adenovirus infection by antagonizing viral trafficking in cancer cells. *J Clin Invest* 2009; 119: 1604-1615 [PMID: 19411761 DOI: 10.1172/JCI37905]
- Strickland LA, Ross J, Williams S, Ross S, Romero M, Spencer S, Erickson R, Sutcliffe J, Verbeke C, Polakis P, van Bruggen N, Koeppen H. Preclinical evaluation of carcinoembryonic cell adhesion molecule (CEACAM) 6 as potential therapy target for pancreatic adenocarcinoma. *J Pathol* 2009; 218: 380-390 [PMID: 19334050 DOI: 10.1002/path.2545]
- Deng X, Liu P, Zhao Y, Wang Q. Expression profiling of CEACAM6 associated with the tumorigenesis and progression in gastric adenocarcinoma. *Genet Mol Res* 2014; 13: 7686-7697 [PMID: 25299082 DOI: 10.4238/2014.September.26.6]
- Zhao ZS, Li L, Wang HJ, Wang YY. Expression and prognostic significance of CEACAM6, ITGB1, and CYR61 in peripheral blood of patients with gastric cancer. *J Surg Oncol* 2011; 104: 525-529

- [PMID: 21618249 DOI: 10.1002/jso.21984]
- 14 李科, 刘明华. 癌胚抗原相关细胞黏附分子6蛋白在肝细胞癌组织中的表达及临床意义. 第三军医大学学报 2011; 33: 1883-1884
 - 15 Ieta K, Tanaka F, Utsunomiya T, Kuwano H, Mori M. CEACAM6 gene expression in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Br J Cancer* 2006; 95: 532-540 [PMID: 16868542 DOI: 10.1038/sj.bjc.6603276]
 - 16 Zhang Y, Zang M, Li J, Ji J, Zhang J, Liu X, Qu Y, Su L, Li C, Yu Y, Zhu Z, Liu B, Yan M. CEACAM6 promotes tumor migration, invasion, and metastasis in gastric cancer. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2014; 46: 283-290 [PMID: 24492534 DOI: 10.1093/abbs/gmu001]
 - 17 Zang M, Zhang Y, Zhang B, Hu L, Li J, Fan Z, Wang H, Su L, Zhu Z, Li C, Yan C, Gu Q, Liu B, Yan M. CEACAM6 promotes tumor angiogenesis and vasculogenic mimicry in gastric cancer via FAK signaling. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1852: 1020-1028 [PMID: 25703140 DOI: 10.1016/j.bbdis.2015.02.005]
 - 18 贾长河, 王文玉, 任颖, 张昊, 兰玲, 刘博伟, 于静. 重组人血管内皮抑制素注射液佐治晚期胃癌的疗效及对血清中血管内皮生长因子、S100A4和癌胚抗原相关细胞黏附分子的影响. 中国老年学杂志 2014; 34: 208-209
 - 19 Thiery JP, Acloque H, Huang RY, Nieto MA. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. *Cell* 2009; 139: 871-890 [PMID: 19945376 DOI: 10.1016/j.cell.2009.11.007]
 - 20 Chen J, Li Q, An Y, Lv N, Xue X, Wei J, Jiang K, Wu J, Gao W, Qian Z, Dai C, Xu Z, Miao Y. CEACAM6 induces epithelial-mesenchymal transition and mediates invasion and metastasis in pancreatic cancer. *Int J Oncol* 2013; 43: 877-885 [PMID: 23857344 DOI: 10.1016/j.pan.2013.04.084]
 - 21 Gebauer F, Wicklein D, Horst J, Sundermann P, Maar H, Streichert T, Tachezy M, Izbicki JR, Bockhorn M, Schumacher U. Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecules (CEACAM) 1, 5 and 6 as biomarkers in pancreatic cancer. *PLoS One* 2014; 9: e113023 [PMID: 25409014 DOI: 10.1371/journal.pone.0113023]
 - 22 Zang M, Zhang B, Zhang Y, Li J, Su L, Zhu Z, Gu Q, Liu B, Yan M. CEACAM6 promotes gastric cancer invasion and metastasis by inducing epithelial-mesenchymal transition via PI3K/AKT signaling pathway. *PLoS One* 2014; 9: e112908 [PMID: 25398131 DOI: 10.1371/journal.pone.0112908]
 - 23 Duxbury MS, Ito H, Benoit E, Zinner MJ, Ashley SW, Whang EE. Overexpression of CEACAM6 promotes insulin-like growth factor I-induced pancreatic adenocarcinoma cellular invasiveness. *Oncogene* 2004; 23: 5834-5842 [PMID: 15208677 DOI: 10.1038/sj.onc.1207775]
 - 24 Zhang F, Zhang X, Meng J, Zhao Y, Liu X, Liu Y, Wang Y, Li Y, Sun Y, Wang Z, Mei Q, Zhang T. ING5 inhibits cancer aggressiveness via preventing EMT and is a potential prognostic biomarker for lung cancer. *Oncotarget* 2015; 6: 16239-16252 [PMID: 25938545 DOI: 10.18632/oncotarget.3842]
 - 25 Sakamoto S, Ichikawa T. [Mechanism of prostate cancer invasion and metastasis]. *Nihon Rinsho* 2014; 72: 2086-2089 [PMID: 25518338]
 - 26 Duxbury MS, Ito H, Zinner MJ, Ashley SW, Whang EE. CEACAM6 gene silencing impairs anoikis resistance and in vivo metastatic ability of pancreatic adenocarcinoma cells. *Oncogene* 2004; 23: 465-473 [PMID: 14724575 DOI: 10.1038/sj.onc.1207036]
 - 27 Ilantzis C, DeMarte L, Screaton RA, Stanners CP. Deregulated expression of the human tumor marker CEA and CEA family member CEACAM6 disrupts tissue architecture and blocks colonocyte differentiation. *Neoplasia* 2002; 4: 151-163 [PMID: 11896570]
 - 28 Duxbury MS, Ito H, Benoit E, Waseem T, Ashley SW, Whang EE. 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 [PMID: 15173012 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-0424]
 - 29 Ordoñez C, Screaton RA, Ilantzis C, Stanners CP. Human carcinoembryonic antigen functions as a general inhibitor of anoikis. *Cancer Res* 2000; 60: 3419-3424 [PMID: 10910050]
 - 30 Haraguchi N, Utsunomiya T, Inoue H, Tanaka F, Mimori K, Barnard GF, Mori M. Characterization of a side population of cancer cells from human gastrointestinal system. *Stem Cells* 2006; 24: 506-513 [PMID: 16239320 DOI: 10.1634/stemcells.2005-0282]
 - 31 Gemei M, Mirabelli P, Di Noto R, Corbo C, Iaccarino A, Zamboli A, Troncone G, Galizia G, Lieto E, Del Vecchio L, Salvatore F. CD66c is a novel marker for colorectal cancer stem cell isolation, and its silencing halts tumor growth in vivo. *Cancer* 2013; 119: 729-738 [PMID: 23027178 DOI: 10.1002/cncr.27794]
 - 32 陈建敏, 安勇, 吕楠, 薛晓峰, 张烨, 卫积书, 苗毅. Ceacam6介导上皮间质转化增强胰腺癌细胞侵袭能力和耐药性的研究. 南京医科大学学报·自然科学版 2012; 32: 1675-1679
 - 33 许春红, 郭慧敏, 王军, 李建琦, 陈敏, 邹晓平. amiRNA-Snai1逆转人胃癌细胞株SGC7901/DDP对顺铂的耐药性及其机制研究. 胃肠病学 2012; 17: 146-150
 - 34 Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol* 2002; 3: 991-998 [PMID: 12407406 DOI: 10.1038/ni1102-991]
 - 35 Corthay A. Does the immune system naturally protect against cancer? *Front Immunol* 2014; 5: 197 [PMID: 24860567 DOI: 10.3389/fimmu.2014.00197]
 - 36 Witzens-Harig M, Hose D, Jünger S, Pfirschke C, Khandelwal N, Umansky L, Seckinger A, Conrad H, Brackertz B, Rème T, Gueckel B, Meißner T, Hundemer M, Ho AD, Rossi JF, Neben K, Bernhard H, Goldschmidt H, Klein B, Beckhove P. Tumor cells in multiple myeloma patients inhibit myeloma-reactive T cells through carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule-6. *Blood* 2013; 121: 4493-4503 [PMID: 23603913 DOI: 10.1182/blood-2012-05-429415]
 - 37 Höchst B, Schildberg FA, Böttcher J, Metzger C, Huss S, Türler A, Overhaus M, Knoblich A, Schneider B, Pantelis D, Kurts C, Kalff JC, Knolle P, Diehl L. Liver sinusoidal endothelial cells contribute to CD8 T cell tolerance toward circulating carcinoembryonic antigen in mice.

- Hepatology* 2012; 56: 1924-1933 [PMID: 22610745 DOI: 10.1002/hep.25844]
- 38 Duxbury MS, Matros E, Clancy T, Bailey G, Doff M, Zinner MJ, Ashley SW, Maitra A, Redston M, Whang EE. CEACAM6 is a novel biomarker in pancreatic adenocarcinoma and PanIN lesions. *Ann Surg* 2005; 241: 491-496 [PMID: 15729073 DOI: 10.1097/01.sla.0000154455.86404.e9]
- 39 Jantschke P, Terracciano L, Lowy A, Glatz-Krieger K, Grunert F, Micheel 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 [PMID: 14512395 DOI: 10.1200/JCO.2003.55.135]
- 40 Bei R, Kantor J, Kashmiri SV, Abrams S, Schlom J. Enhanced immune responses and anti-tumor activity by baculovirus recombinant carcinoembryonic antigen (CEA) in mice primed with the recombinant vaccinia CEA. *J Immunother Emphasis Tumor Immunol* 1994; 16: 275-282 [PMID: 7881636 DOI: 10.1097/00002371-199411000-00003]
- 41 Riley CJ, Engelhardt KP, Saldanha JW, Qi W, Cooke LS, Zhu Y, Narayan ST, Shakalya K, Croce KD, Georgiev IG, Nagle RB, Garewal H, Von Hoff DD, Mahadevan D. Design and activity of a murine and humanized anti-CEACAM6 single-chain variable fragment in the treatment of pancreatic cancer. *Cancer Res* 2009; 69: 1933-1940 [PMID: 19244123 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2707]
- 42 Cheng TM, Murad YM, Chang CC, Yang MC, Baral TN, Cowan A, Tseng SH, Wong A, Mackenzie R, Shieh DB, Zhang J. Single domain antibody against carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 6 (CEACAM6) inhibits proliferation, migration, invasion and angiogenesis of pancreatic cancer cells. *Eur J Cancer* 2014; 50: 713-721 [PMID: 22918079 DOI: 10.1016/j.jca.2012.07.019]
- 43 Jin C, Liu Y, Zhu J, Xia T, Zhang B, Fei Y, Ma B, Ye J, Chen W. Recombinant Salmonella-based CEACAM6 and 4-1BBL vaccine enhances T-cell immunity and inhibits the development of colorectal cancer in rats: In vivo effects of vaccine containing 4-1BBL and CEACAM6. *Oncol Rep* 2015; 33: 2837-2844 [PMID: 25872647 DOI: 10.3892/or.2015.3901]
- 44 Lee OJ, Son SM, Hong KP, Lee YM, Kim MY, Choi JW, Lee SJ, Song YJ, Kim HS, Kim WJ, Shin SO, Song HG. CEACAM6 as detected by the AP11 antibody is a marker notable for mucin-producing adenocarcinomas. *Virchows Arch* 2015; 466: 151-159 [PMID: 25427744 DOI: 10.1007/s00428-014-1688-1]
- 45 Govindan SV, Cardillo TM, Sharkey RM, Tat F, Gold DV, Goldenberg DM. Milatuzumab-SN-38 conjugates for the treatment of CD74+ cancers. *Mol Cancer Ther* 2013; 12: 968-978 [PMID: 23427296 DOI: 10.1158/1535-7163]
- 46 Kalinina T, Güngör C, Thielges S, Möller-Krull M, Penas EM, Wicklein D, Streichert T, Schumacher U, Kalinin V, Simon R, Otto B, Dierlamm J, Schwarzenbach H, Effenberger KE, Bockhorn M, Izbicki JR, Yekebas EF. Establishment and characterization of a new human pancreatic adenocarcinoma cell line with high metastatic potential to the lung. *BMC Cancer* 2010; 10: 295 [PMID: 20553613 DOI: 10.1186/1471-2407-10-295]
- 47 Blumenthal RD, Leon E, Hansen HJ, Goldenberg DM. Expression patterns of CEACAM5 and CEACAM6 in primary and metastatic cancers. *BMC Cancer* 2007; 7: 2 [PMID: 17201906]
- 48 Long H, Li Q, Wang Y, Li Q, Liu T, Peng J. Effective combination gene therapy using CEACAM6-shRNA and the fusion suicide gene yCDglyTK for pancreatic carcinoma in vitro. *Exp Ther Med* 2013; 5: 155-161 [PMID: 23251258]
- 49 Profumo V, Gandellini P. MicroRNAs: cobblestones on the road to cancer metastasis. *Crit Rev Oncog* 2013; 18: 341-355 [PMID: 23614620 DOI: 10.1615/CritRevOncog.2013007182]
- 50 Molina-Pinelo S, Gutiérrez G, Pastor MD, Hergueta M, Moreno-Bueno G, García-Carbonero R, Nogal A, Suárez R, Salinas A, Pozo-Rodríguez F, Lopez-Rios F, Agulló-Ortuño MT, Ferrer I, Perpiñá A, Palacios J, Carnero A, Paz-Ares L. MicroRNA-dependent regulation of transcription in non-small cell lung cancer. *PLoS One* 2014; 9: e90524 [PMID: 24625834 DOI: 10.1371/journal.pone.0090524]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

