

# CEACAM1: Una molécula multifuncional

Benibelks Albarrán Somoza<sup>1</sup>, Adrián Daneri Navarro<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universidad de Los Andes, Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Escuela de Bioanálisis, Mérida, Estado Mérida, Venezuela

<sup>2</sup>Departamento de Fisiología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México

Recibido Marzo 15, 2007. Aceptado Abril 27, 2007.

## CEACAM1: A MULTIFUNCTIONAL MOLECULE

### Resumen

La molécula de adhesión celular antígeno carcinoembrionario 1 (CEACAM1), es una glicoproteína perteneciente a la superfamilia de las inmunoglobulinas, encontrada sobre la superficie de una gran variedad de epitelios y de células del sistema hematopoyético de humanos y otras especies. Interviene en diversos procesos biológicos como: adhesión celular, reconocimiento de bacterias y virus, regulación de eventos celulares, entre otros. Recientemente se le ha atribuido un papel importante en la inhibición del crecimiento tumoral y de algunas funciones en las células del sistema inmunológico. La disminución en la expresión de CEACAM1 en tumores de origen epitelial (carcinoma colorectal, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de ovario y adenocarcinoma endometrial) indica que esta molécula puede tener un papel importante en la supresión del crecimiento tumoral. Sin embargo, se ha observado un incremento en la expresión de CEACAM1 en carcinoma gástrico y carcinoma de células escamosas de pulmón. De ahí que CEACAM1, podría ser utilizado como un nuevo marcador para diagnóstico, monitoreo y pronóstico de algunos carcinomas.

**PALABRAS CLAVE:** CEACAM1, cáncer, respuesta inmune.

### Abstract

*The carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1 (CEACAM1), is a glycoprotein belonging to the immunoglobulin superfamily. It is expressed by a wide variety of epithelial cell types and hemopoietic cells of humans and other species. A number of functions have been ascribed to CEACAM1, among them: cell adhesion, recognition of bacteria and viruses and regulation of various cellular activities. More recently, several reports have indicated that CEACAM1 inhibits tumor growth and function in cells of the immune system. CEACAM1 is expressed in a number of tumors of epithelial origin, such a colorectal carcinoma, lung adenocarcinoma, mucinous ovarian and endometrial adenocarcinoma, suggesting that CEACAM1 may be a tumor suppressor gene. However, it is up-regulated in gastric carcinoma and squamous cell carcinoma of the lung. These findings have created a burst of interest on this molecule and its potential use as a marker for diagnosis, and to monitor the persistence or recurrence of some type of carcinomas.*

**KEY WORDS:** CEACAM1, cancer, immune response.

### Introducción

Las moléculas de adhesión celular son glicoproteínas ubicadas en la superficie celular y en la matriz tisular, mediante las cuales se efectúan las interacciones específicas célula-célula y célula-matriz (1). Están involucradas en múltiples procesos biológicos de vital importancia como: embriogénesis, reparación tisular, diferenciación, crecimiento, comunicación y movilización celular. Se unen a ligandos específicos ubicados en otras células o matriz extracelular, facilitando las interacciones celulares y la migración de ellas por los diferentes tejidos. Además intervienen en la

transducción de señales reguladoras de la transcripción celular (2).

La pérdida de la unión célula-célula esta fuertemente correlacionada con la diferenciación y el potencial invasivo de tumores malignos y va acompañado de la falta o alteración en la expresión de moléculas de adhesión (3).

Una de las moléculas de adhesión celular implicada en la pérdida de la arquitectura del tejido y trastornos en la diferenciación celular, es la molécula de adhesión celular antígeno carcinoembrionario 1 (CEACAM1), también conocida como CD66a, glicoproteína biliar (BGP), C-CAM (4).

CEACAM1 es una glicoproteína de membrana que se encuentra sobre la superficie endotelial o epitelial de una gran variedad de tejidos en humanos y ratones. Fue inicialmente descrita como un componente soluble de la bilis humana, similar al antígeno carcinoembrionario (CEA), y luego caracterizada como miembro de la familia CEA (3).

En el humano, la familia del CEA está constituida por 29 genes y pseudogenes localizados en el cromosoma 19 (5). Las proteínas de esta familia son comúnmente divididas en 2 grupos: a) la subfamilia CEA y b) la glicoproteína específica del embarazo (PSG) (6, 7). CEA es un importante marcador para diagnóstico, monitoreo y pronóstico de algunos carcinomas (7).

Los miembros de la familia CEA asociados a la membrana, muestran un complejo patrón de expresión tanto en tejido normal como en tejido tumoral, con una expresión selectiva a nivel del epitelio. Algunas de ellas participan en la adhesión celular y otras funciones más complejas. CEACAM1 está implicada en la proliferación, apoptosis, regulación de la respuesta inmune e inhibición de la proliferación de células tumorales (7).

### Estructura

En el humano el gen que codifica a CEACAM1 se encuentra ubicado en el brazo largo del cromosoma 19; en el ratón se localiza en el cromosoma 7 (7). Esta molécula pertenece a la superfamilia de las inmunoglobulinas (Igs). Su estructura general consiste en un dominio amino terminal con homología a la región variable de las Igs (Ig-V), constituido por 108 aminoácidos (aa); seguido de varios dominios semejantes a la región constante de las Igs (Ig-C), los cuales presentan 2 variantes: el dominio A formado de 93 aa y el dominio B integrado por 85 aa; un dominio transmembranal y un dominio citoplasmático que puede ser corto (S) con sólo 10 aa, o largo (L) compuesto por 73 aa (4, 8).

CEACAM1 se considera como una proteína transmembranal rica en carbohidratos (aproximadamente 50%); contiene en su estructura residuos Lewis X y sialil Lewis X (9). En el dominio citoplasmático posee aproximadamente 20 sitios de N-glicosilación y dos sitios de fosforilación de tirosinas (10).

### Expresión en tejidos normales

El patrón de expresión de CEACAM1 es altamente conservado en el tejido de humanos, ratas y ratones. En el humano, se encuentra ampliamente distribuido en el polo apical de una gran variedad de epitelios como: esófago (células del epitelio glandular), estómago (células de la mucosa pilórica, células de la glándula de Brunner), duodeno, yeyuno e ileon (células epiteliales). Se expresa también en colon (células del epitelio columnar, células caveoladas), páncreas (células epiteliales del ducto), hígado (canalículo biliar, células epiteliales del ducto biliar), vesícula (células epiteliales). Se ha detectado también en riñón (células epiteliales del ducto proximal), vejiga urinaria (células epiteliales transicionales), próstata (células epiteliales), cuello uterino (células del epitelio escamoso), endometrio (células del epitelio glandular), glándulas sudoríparas y sebáceas. Como veremos, su expresión es importante en células del sistema hematopoyético, tales como granulocitos, macrófagos, linfocitos B, plaquetas, linfocitos T y células asesinas naturales (NK) activadas (7, 12).

### Expresión en algunos tumores

El papel de CEACAM1 en el crecimiento tumoral es complejo, aparentemente tiene efectos contradictorios sobre el crecimiento de los mismos (Tabla 1).

Tabla 1. Expresión de CEACAM1 en algunos tumores

Tipo de tumor	CEACAM1 *
Epitelial	∇
Carcinoma colorectal	∇
Carcinoma gástrico	△
Adenocarcinoma de pulmón	++
Carcinoma de células escamosas	△
Carcinoma de ovarios	+
Adenocarcinoma endometrial	++
Carcinoma hepatocelular	∇
Otros	
Carcinoma de células pequeñas del pulmón	-
Leucemia linfocítica aguda	+

- \*  
 △ Incremento en comparación al tejido normal  
 ∇ Disminución en comparación al tejido normal  
 ++ Expresión en más de un 50%  
 + Expresión entre un 10-50%  
 - Ausente

La disminución en la expresión de CEACAM1 en tumores fue descrita por primera vez por Hixson y colaboradores (13). Posteriormente, se demostró que existe una reducción en la expresión de esta molécula en numerosas neoplasias, como carcinoma de colon, próstata, endometrio y mama.

Estos hallazgos indican que CEACAM1 puede tener un papel importante en la supresión del crecimiento tumoral (7, 13). Opuestamente, algunos investigadores han encontrado un incremento en la expresión de CEACAM1 en diferentes tumores, como carcinoma gástrico y carcinoma de células escamosas de pulmón (7).

### **Función biológica**

CEACAM1 interviene en diversos procesos biológicos, como: adhesión celular, reconocimiento de bacterias y virus, regulación de las señales de transducción, y en eventos celulares (proliferación, angiogénesis, apoptosis, respuesta inmunológica y citotoxicidad mediada por linfocitos T) (14). Recientemente se le ha atribuido un papel importante en la inhibición de la proliferación de tumores epiteliales (15).

#### **Adhesión celular**

Por ensayos de agregación se demostró que, CEACAM1 puede funcionar como molécula de adhesión intracelular, de manera dependiente o independiente de calcio. Estudios realizados in vitro con diferentes líneas de células tumorales han demostrado que, cuando CEACAM1 es expresado sobre la superficie de células tumorales puede actuar como una molécula de adhesión homofílica y heterofílica (7).

La adhesión homofílica está mediada por la interacción entre los dominios amino terminales de dos moléculas de CEACAM1. Se ha descrito que para tal interacción se requiere del primer dominio de Ig y es independiente de la región citoplasmática (4). La estructura tridimensional del dominio amino terminal es importante en este tipo de adhesión. Se ha encontrado que la mutación de la arginina en posición 98, anula la adhesión mediada por CEACAM1; este residuo es altamente conservado en el dominio de Ig y es esencial para su conformación (17, 18).

Por otro lado, se ha descrito que en células

de insectos Sf9, el dominio citoplasmático L, es necesario para mediar la adhesión homofílica. Sin embargo, ambas formas L y S pueden mediar la adhesión en mamíferos. En células CHO se ha observado que la forma S es más efectiva que la L (18).

Las uniones heterofílicas son llevadas a cabo a través de la interacción de CEACAM1 con: moléculas de adhesión relacionadas al CEA (CD66c, CD66e), E-selectina, cinasas de la familia Src y algunos receptores de virus y bacterias (*Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, y *Neisseria meningitidis*) (4, 10). Dichas interacciones pueden estar involucradas en numerosos procesos como: regulación de la colonización microbiana, tráfico de leucocitos, fagocitosis de bacterias y patogénesis de infecciones ocasionadas por coronavirus (6).

#### **Inhibición del crecimiento de tumores**

En el tejido tumoral, la expresión aberrante o disminución de CEACAM1 tiene gran significado biológico (3). La pérdida de su expresión fue descrita por primera vez en cáncer hepatocelular y colorectal. El cambio en los patrones de expresión precede al desarrollo de fenotipo maligno y es observado con gran frecuencia en adenomas (14).

En el ratón, la transfección de CEACAM1L en carcinoma de colon inhibe el crecimiento del tumor. Los efectos inhibitorios radican en el dominio L, ya que la transfección con la isoforma S no tiene efecto sobre el crecimiento del tumor (18, 19). El análisis funcional y estructural de CEACAM1L, indica que la fosforilación de la serina 503 en el dominio citoplasmático, es crítica para la actividad supresora del tumor (13). El mecanismo por el cual esta molécula evita el crecimiento de tumores no se conoce con exactitud. Volpert y colaboradores (13) señalan que la actividad antitumoral mediada por CEACAM1 es llevada a cabo mediante la secreción de factores que bloquean la migración celular y angiogénesis, interfieren la maquinaria proliferativa e impiden el crecimiento celular a través de apoptosis.

En tumores malignos, la disminución de la expresión de CEACAM1 es de particular interés, debido a que la inserción de genes que codifican para CEACAM1 en diferentes carcinomas, ocasionan la interrupción en el crecimiento tumoral

y a la vez lleva a la regresión del tumor. Bajo estas condiciones, CEACAM1 podría utilizarse en la terapia génica (19).

#### Mecanismos moleculares de la señalización

La cascada de eventos que involucra la señal de transducción por CEACAM1 no es del todo conocida. Con base en la estructura del dominio citoplasmático L y en el estudio de las interacciones de CEACAM1 con sí misma y con otras proteínas, se conoce que participa en una compleja cadena de interacciones moleculares que son esenciales para ejercer sus funciones.

#### *Unión a proteínas tirosincinasas y tirosin fosfatasas*

El dominio citoplasmático L contiene dos residuos de tirosina en un motivo fosforilable. El residuo de tirosina proximal a la membrana puede ser fosforilado por el receptor cinasa en hepatocitos, por c-src en células epiteliales, y por c-src, lyn y hck en granulocitos (18). Estos dos residuos de tirosina son parte de un motivo de inhibición del inmunoreceptor vía tirosina conocido como ITIM, constituido por 6 aa (isoleucina-x-tirosina-x-x-leucina). Las secuencias ITIM, se encuentran presentes en las colas citoplasmáticas de diversos receptores inhibidores del sistema inmunológico, como el FcγRIII de las células B y el receptor inhibidor KIR, presentes en células NK (16, 20). El ITIM fosforilado promueve una serie de eventos que terminan con el bloqueo de la activación celular.

CEACAM1-L puede unirse con proteínas tirosin fosfatasas, como SHP-1, en células de carcinoma de colon. Esta unión requiere de la presencia de ambos residuos de tirosina, aunque solo la tirosina proximal a la membrana se encuentra fosforilada. CEACAM1-L es también capaz de unirse a proteínas tirosin fosfatasas SHP-2 (16). Tanto SHP-1 como SHP-2 funcionan como reguladores negativos de muchas cascadas de señalización, con un efecto importante en la proliferación celular; de ahí que se involucra a CEACAM1 como factor importante en la inhibición del crecimiento tumoral (4).

#### Acción sobre células del sistema inmunológico

CEACAM1 se expresa sobre polimorfonucleares, macrófagos, linfocitos T, linfocitos B y células NK (4). La expresión de esta molécula sobre linfocitos B es constitutiva, mientras que en linfocitos T y células NK es inducible y se requiere de una activación previa (20).

#### *Células dendríticas*

Las células dendríticas son células presentadoras de antígeno importantes, ya que juegan un papel relevante en la inducción de la respuesta inmune. Trabajos realizados tanto in vivo como in vitro demuestran que CEACAM1 es expresado sobre las células dendríticas. La unión de CEACAM1 sobre la superficie de estas células produce la liberación de MIP1α, MIP-2, MIP e induce la migración de granulocitos, monocitos, células T y células dendríticas inmaduras. Además, promueve el incremento de la expresión de moléculas coestimuladoras como CD40, CD54, CD80 y CD86, lo que indica que la señalización inducida por CEACAM1 regula la maduración y activación temprana de las células dendríticas. Asimismo, la vía de señalización induce la liberación de interleucina (IL) -6, IL-12p40 e IL-12p70 y facilita el inicio de la respuesta mediada por células T (15). Con base en estos hallazgos, Kammerer y colaboradores (14) proponen que posiblemente CEACAM1, en las células dendríticas, media el reconocimiento del patógeno, lo que conduciría a su activación e induciría la secreción de quimiocinas que reclutarían componentes celulares del sistema inmune innato al sitio de la infección. La maduración de las células dendríticas las llevaría a su migración a órganos linfoides, donde interactuarían con células del sistema inmunológico adquirido o adaptativo (15).

#### *Polimorfonucleares*

CEACAM1 juega un papel importante en la señalización y adhesión de los polimorfonucleares. Aunque las señales transmitidas por esta molécula no son conocidas, los hallazgos de actividad cinasa asociadas a CEACAM1 la involucran en los eventos de señalización (10).

En granulocitos humanos que expresan CEACAM1L y son tratados con anticuerpos monoclonales contra esta molécula, se observa una estimulación del estallido respiratorio, y la

activación de la integrina beta 2 que induce la adhesión firme a las células endoteliales y la producción de agregados celulares (10). Este efecto depende de la presencia de iones calcio extracelulares e implica la fosforilación de tirosinas presentes en el dominio citoplasmático de CEACAM1.

### *Células NK*

Las células NK son capaces de eliminar células infectadas por virus o células tumorales mediante numerosos receptores presentes en su superficie. Las células que expresan moléculas del sistema principal de histocompatibilidad (MHC) clase I, son protegidas de la lisis debido a la interacción con varias familias de receptores de inhibición presentes en las células NK (21).

Moller y colaboradores (22) fueron los primeros en demostrar que CEACAM1 es expresado sobre un subgrupo de células NK CD16-CD56+. Posteriormente, Markel y colaboradores (21) demuestran que la interacción de CEACAM1 presente en el melanoma humano, con CEACAM1 sobre la superficie de las células NK, inhibe la citotoxicidad mediada por células NK de manera dependiente de la expresión de la molécula. Esto podría representar un nuevo mecanismo de inhibición que no requiere de la presencia de moléculas del MHC clase I, y que utilizarían algunos tumores para evadir la respuesta mediada por las células NK (21).

### *Linfocitos T*

CEACAM1 es expresado sobre la superficie de linfocitos T activados CD4+ y CD8+ con TCR  $\gamma\delta$  (20). En los linfocitos, la expresión de esta molécula puede llevar a señales negativas o positivas, por lo que existen controversias acerca de su papel, debido a que puede inhibir la citólisis o puede actuar ampliando la respuesta de células T (proliferación y producción de citocinas) (6).

Morales y colaboradores (23) plantean que CEACAM1 puede actuar como molécula inhibitoria de los linfocitos intraepiteliales humanos a través del motivo ITIM, lo cual desencadena una serie de eventos que llevan a la inhibición de la activación. Por otra parte, Nakajima y colegas (6) demuestran que en ratones,

la expresión de CEACAM1 puede ser importante en la regulación de la respuesta mediada por células T, durante las fases tempranas de la activación. Estos autores postulan que esta molécula puede ser sintetizada y retenida en compartimentos intracelulares, y una vez activada es liberada sobre la superficie celular.

### **Conclusiones y perspectivas**

En un gran número de tumores malignos se ha encontrado una alteración en el patrón de expresión de varias moléculas de adhesión. Estos cambios son importantes para la progresión del tumor y metástasis, debido a que estas moléculas no sólo regulan la adhesión a células adyacentes, sino que también están involucradas en el control de la proliferación y migración celular.

La expresión de CEACAM1 en humanos como en ratones, está frecuentemente alterada en algunos cánceres, como carcinoma colorectal, endometrial, de próstata y hepatocelular; por lo que ha sido involucrada en la inhibición del crecimiento tumoral. El mecanismo por el cual ocurre dicha inhibición no es del todo conocido. Sin embargo, es posible que CEACAM1 influya directamente sobre la maquinaria proliferativa de la célula y en la regulación de las señales de transducción.

En este sentido, es importante realizar estudios para evaluar el patrón de expresión de CEACAM1 en otros tumores malignos (cáncer cérvico uterino y renal, entre otros), donde aun no ha sido explorada y evaluar su posible uso, así como su utilidad, en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de distintos tipos de cáncer. Además, es necesario llevar a cabo otras investigaciones sobre el papel de esta molécula en células del sistema inmune y su factible papel en el mecanismo de evasión inmune en cáncer.

**Correspondencia:** Dra. Benibelks Albarrán Somoza, Universidad de Los Andes, Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Escuela de Bioanálisis, Cátedra de Inmunología, Sector Campo' de Oro, detrás del IAHUILA. Mérida, Edo. Mérida, Venezuela.

e-mail: [benibelk@ula.ve/benibelks@hotmail.com](mailto:benibelk@ula.ve/benibelks@hotmail.com)

### **Referencias**

1. Aplin, A.E., Howe, A.K., Juliano, R. L. 1999. Cell adhesion

- molecules, signal transduction and cell growth. *Curr. Opin. Cell Biol.* 11:737-44.
2. Aplin, A.E., Howe, A., Alahari, S. K., et al. 1998. Signal transduction and signal modulation by cell adhesion receptors: the role of integrins, cadherins, immunoglobulin-cell adhesion molecules, and selectins. *Pharmacol. Rev.* 50:197-263.
  3. Riethdorf, L., Lisboa, B. W., Henkel, U., et al. 1997. Differential expression of CD66a (BGP), a cell adhesion molecule of the carcinoembryonic antigen family, in benign, premalignant, and malignant lesions of the human mammary gland. *J. Histochem. Cytochem.* 45:957-63.
  4. Huber, M., Izzi, L., Grondin, P., et al. 1999. The carboxyl-terminal region of biliary glycoprotein controls its tyrosine phosphorylation and association with protein-tyrosine phosphatases SHP-1 and SHP-2 in epithelial cells. *J. Biol. Chem.* 274:335-44.
  5. Donda, A., Mori, L., Shamshiev, A., et al. 2000. Locally inducible CD66a (CEACAM1) as an amplifier of the human intestinal T cell response. *Eur. J. Immunol.* 30:2593-603.
  6. Nakajima, A., Iijima, H., Neurath, M. F., et al. 2002. Activation-induced expression of carcinoembryonic antigen-cell adhesion molecule 1 regulates mouse T lymphocyte function. *J. Immunol.* 168:1028-35.
  7. Hammarstrom, S. 1999. The carcinoembryonic antigen (CEA) family: structures, suggested functions and expression in normal and malignant tissues. *Semin. Cancer Biol.* 9: 67-81.
  8. Wagener, C., Ergun, S. 2000. Angiogenic properties of the carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1. *Exp. Cell Res.* 261:19-24.
  9. Laack, E., Nikbakht, H., Peters, A., et al., 2002. Expression of CEACAM1 in adenocarcinoma of the lung: a factor of independent prognostic significance. *J. Clin. Oncol.* 20: 4279-84.
  10. Skubitz, K.M., Kuroki, M., Jantscheff, P., et al. 1999. CD66a. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents* 13:240-1.
  11. Singer, B.B., Scheffrahn, I., Obrink, B. 2000. The tumor growth-inhibiting cell adhesion molecule CEACAM1 (C-CAM) is differently expressed in proliferating and quiescent epithelial cells and regulates cell proliferation. *Cancer Res.* 60: 1236-44.
  12. Greicius, G., Severinson, E., Beauchemin, N., et al. 2003. CEACAM1 is a potent regulator of B cell receptor complex induced activation. *J. Leukoc. Biol.* 74:126-34.
  13. Volpert, O., Luo, W., Liu, T. J., et al. 2002. Inhibition of prostate tumor angiogenesis by the tumor suppressor CEACAM1. *J. Biol. Chem.* 277:35696-702.
  14. Kammerer, R., Stober, D., Singer, B. B., et al. 2001. Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1 on murine dendritic cells is a potent regulator of T cell stimulation. *J. Immunol.* 166:6537-44.
  15. Beauchemin, N., Draber, P., Dveksler, G., et al. 1999. Redefined nomenclature for members of the carcinoembryonic antigen family. *Exp. Cell Res.* 252:243-9.
  16. Chen, T., Zimmermann, W., Parker, J., et al. 2001. Biliary glycoprotein (BGP, CD66a, CEACAM1) mediates inhibitory signals. *J. Leukoc. Biol.* 70:335-40.
  17. Skubitz, K.M., Campbell, K.D., Skubitz, A.P. 2001. Synthetic peptides from the N-domains of CEACAMs activate neutrophils. *J. Pept. Res.* 58:515-26.
  18. Obrink, B. 1997. CEA adhesion molecules: multifunctional proteins with signal-regulatory properties. *Curr. Opin. Cell Biol.* 9:616-626.
  19. Busch, C., Hanssen, T. A., Wagener, C., et al. 2002. Down-regulation of CEACAM1 in human prostate cancer: correlation with loss of cell polarity, increased proliferation rate, and Gleason grade 3 to 4 transition. *Hum. Pathol.* 33:290-8.
  20. Kammerer, R., Hahn, S., Singer, B. B., et al. 1998. Biliary glycoprotein (CD66a), a cell adhesion molecule of the immunoglobulin superfamily, on human lymphocytes: structure, expression and involvement in T cell activation. *Eur. J. Immunol.* 28:3664-74.
  21. Markel, G., Lieberman, N., Katz, G., et al. 2002. CD66a interactions between human melanoma and NK cells: a novel class I MHC-independent inhibitory mechanism of cytotoxicity. *J. Immunol.* 168:2803-10.
  22. Moller, M., Kammerer, R., Grunert, F., von Kleist, S. 1996. Biliary glycoprotein (BGP) expression on T cells and on a natural-killer-cell sub-population. *Int. J. Cancer.* 65:740-5.
  23. Morales, V.M., Christ, A., Watt, S. M., et al. 1999. Regulation of human intestinal intraepithelial lymphocyte cytolytic function by biliary glycoprotein (CD66a). *J. Immunol.* 163:1363-70.