

ALCAM/CD166在炎症性疾病中的作用机制及临床意义

田怡柯^{1,2}, 陈娟^{1*}, 曹炬^{2*}

¹重庆医科大学附属第二医院感染病科, 感染性疾病分子生物学教育部重点实验室, 重庆医科大学病毒性肝炎研究所, 重庆

²重庆医科大学附属第一医院检验科, 重庆

收稿日期: 2026年1月27日; 录用日期: 2026年2月22日; 发布日期: 2026年3月2日

摘要

活化白细胞黏附分子(ALCAM, CD166)作为免疫球蛋白超家族成员, 在免疫调控和炎症反应中发挥关键作用。其可通过介导细胞黏附及调控共刺激信号, 参与T细胞活化增殖及免疫细胞向炎症部位的迁移, 从而放大炎症反应。ALCAM的胞外结构域可被ADAM17剪切形成可溶性ALCAM (sALCAM), 血液或体液中的sALCAM水平可作为炎症状态的潜在指标。越来越多的研究显示, ALCAM在炎症性疾病中可导致炎症加剧和组织损伤, 而阻断或干预其可有效缓解炎症和组织损伤。基于此, 本文系统综述了ALCAM在炎症性疾病中的表达特征、分子机制及临床意义, 为进一步的研究和潜在干预策略提供参考。

关键词

ALCAM, CD166, 炎症, 免疫调控, 生物标志物

Mechanisms and Clinical Significance of ALCAM/CD166 in Inflammatory Diseases

Yike Tian^{1,2}, Juan Chen^{1*}, Ju Cao^{2*}

¹Department of Infectious Diseases, Key Laboratory of Molecular Biology for Infectious Diseases (Ministry of Education), Institute for Viral Hepatitis, The Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing

²Department of Laboratory Medicine, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: January 27, 2026; accepted: February 22, 2026; published: March 2, 2026

*通讯作者。

文章引用: 田怡柯, 陈娟, 曹炬. ALCAM/CD166在炎症性疾病中的作用机制及临床意义[J]. 临床医学进展, 2026, 16(3): 438-445. DOI: 10.12677/acm.2026.163808

Abstract

Activated leukocyte cell adhesion molecule (ALCAM, CD166), a member of the immunoglobulin superfamily, plays a critical role in immune regulation and inflammatory responses. ALCAM mediates cell adhesion and modulates co-stimulatory signaling. It contributes to T cell activation, proliferation, and the migration of immune cells to sites of inflammation, thereby amplifying inflammatory responses. The extracellular domain of ALCAM can be cleaved by ADAM17 to generate soluble ALCAM (sALCAM), the levels of which in blood or other body fluids can serve as a potential indicator of inflammatory status. Increasing evidence indicates that ALCAM contributes to inflammation exacerbation and tissue damage in inflammatory diseases. Blockade or deficiency of it significantly alleviates inflammation and improves tissue damage, suggesting its potential value in therapeutic intervention. Based on these findings, this review systematically summarizes the expression patterns, molecular mechanisms, and clinical significance of ALCAM in inflammatory diseases, providing a reference for further research and potential therapeutic strategies.

Keywords

ALCAM, CD166, Inflammation, Immune Regulation, Biomarker

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 概述

活化白细胞黏附分子(activated leukocyte cell adhesion molecule, ALCAM), 也称为 CD166, 是免疫球蛋白超家族成员之一[1]。该分子最初在活化白细胞中被发现, 并因可与其受体 CD6 相互作用而受到关注[2]。ALCAM 随后被证实广泛表达于多种细胞与组织[3]-[5]。其功能不仅限于介导经典的白细胞黏附过程, 也参与免疫调控及若干非免疫相关的生理活动[5]-[8]。

从分子结构特征来看, ALCAM 属于 I 型跨膜糖蛋白, 其胞外区包含五个免疫球蛋白样结构域[9]。其中位于膜远端的两个为可变型结构域, 主要负责识别和结合配体; 靠近细胞膜的三个为恒定型结构域, 它们通过调节分子的聚集状态与空间构象, 影响黏附亲和力及信号稳定性[8][10]。在免疫系统中, ALCAM 作为 CD6 的主要细胞表面配体, 参与免疫突触的形成。在 T 细胞与抗原呈递细胞相互作用过程中, 二者被共同募集至接触界面, 从而稳定细胞间黏附, 并在 T 细胞活化、增殖中发挥共刺激作用[11]-[13]。此外, ALCAM 的黏附功能不仅依赖于 ALCAM-CD6 或 ALCAM-ALCAM 的直接结合, 还受其膜上分布、聚集状态以及与细胞骨架关联蛋白相互作用的调控。

此外, ALCAM 的胞外结构域可在整合素金属蛋白酶 17 (ADAM17, 又称肿瘤坏死因子- α 转换酶, TACE)的介导下被剪切, 形成可溶性 ALCAM (soluble ALCAM, sALCAM)并释放入血循环[14]。膜结合型 ALCAM (membrane-bound ALCAM, mALCAM)主要介导细胞间黏附和免疫突触形成, 而 sALCAM 可调节细胞迁移并在某些情况下逆转 mALCAM 的黏附效应[15]。已有研究提示, ADAM17 介导的 ALCAM 剪切过程可能是调节 mALCAM 与 sALCAM 动态平衡的重要分子机制, 从而潜在影响 ALCAM 在局部免疫调控与系统性炎症反应中的功能分化[16]。目前, ALCAM 的研究主要集中于肿瘤领域, 其在多种实体瘤中的异常表达与肿瘤进展、侵袭能力及患者预后密切相关[5][6][17]-[22]。但近年来越来越多的证据表

明, ALCAM 在自身免疫性疾病及炎症性疾病中同样发挥重要作用[23]-[29]。这些研究提示, ALCAM 可能通过调控免疫细胞间相互作用、共刺激信号及炎症微环境, 在炎症的病理过程中发挥关键功能[7]-[9][30]。基于此, 本文将对 ALCAM 在炎症性疾病中的表达特征、分子机制及潜在临床意义进行系统综述, 以期为进一步研究和潜在干预策略提供参考。

2. 感染性炎症

在感染相关的炎症中, ALCAM 被证实广泛参与炎症反应的放大与维持, 并在细菌与病毒诱导的模型中均发挥促炎作用。在脂多糖(LPS)诱导的急性肺损伤模型中[23], ALCAM 表达显著上调。并且其缺失可明显减轻肺组织病理损伤, 降低肺水肿和血管通透性, 同时减少支气管肺泡灌洗液中炎症细胞浸润。机制上, ALCAM 缺失可抑制中性粒细胞、嗜酸性粒细胞及巨噬细胞的募集, 并下调 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和 COX2 等促炎因子表达, 同时伴随 TLR4/NF- κ B 信号通路活化受抑。此外, ALCAM 缺失还可缓解感染相关的氧化应激及内质网应激反应, 表现为 Nrf2-HO-1/NQO-1 抗氧化通路恢复以及多种内质网应激标志物下调。相应地, 体外实验也表明 ALCAM 的过表达可进一步加剧 LPS 诱导的炎症及应激反应。

除细菌相关炎症外, ALCAM 在病毒诱导的炎症中同样发挥重要作用。研究显示, 呼吸道合胞病毒(RSV)感染可显著诱导气道上皮细胞中 ALCAM 表达上调[31], 并与多种炎症因子, 尤其是 IL-33 的表达升高密切相关。进一步研究显示, ALCAM 基因敲低或抗体阻断可显著抑制 RSV 诱导的 IL-33 表达, 而对病毒复制本身无明显影响, 提示 ALCAM 主要参与炎症反应的调控而非直接影响病原体复制。机制分析表明, ALCAM 介导的促炎效应至少部分依赖 MAPK 信号通路, 其敲低可显著降低 ERK1/2、p38 和 JNK 的磷酸化水平, 并且对应的通路抑制剂也可下调 IL-33 的表达。动物模型结果进一步证实, ALCAM 缺失可显著减轻 RSV 诱导的肺部炎症, 降低炎症细胞募集并减轻肺组织损伤。

总体而言, ALCAM 在感染性炎症中通过多条信号通路促进炎症因子表达和免疫细胞募集, 从而加重组织损伤。其功能阻断在不影响病原体清除的情况下也可有效缓解炎症, 提示 ALCAM 可能成为感染相关炎症的潜在干预靶点。

3. 过敏性炎症

近期研究表明, ALCAM 在多种过敏性疾病中均发挥关键免疫调控作用, 包括过敏性哮喘、食物过敏及特应性皮炎(AD)[28][32][33]。多项动物模型研究显示, 卵清蛋白(OVA)或其他过敏原诱导的疾病状态下, 这些疾病均表现出血清或体液中 sALCAM 水平显著升高, 而靶器官组织中 ALCAM 表达下降(P 均 < 0.01)[29][33]。这种表达差异可能与膜结合型 ALCAM 通过 ADAM17 介导脱落进入血液有关, 并使 ALCAM 在炎症的不同阶段发挥不同功能。

机制上, ALCAM 通过介导树突状细胞(DCs)与 T 细胞相互作用, 促进 T 细胞活化与增殖, 从而增强 Th2 型免疫应答。在过敏性哮喘模型中[29], ALCAM 缺失小鼠表现为 BALF 炎症细胞减少、气道高反应性降低、Th2 型细胞因子及 IgE 水平下降(P 均 < 0.05), 肺组织炎症和黏液分泌明显减轻。食物过敏模型中[33], ALCAM 缺失小鼠血清总 IgE 及特异性 IgE 水平下降, 小肠 Th2 型细胞因子 mRNA 表达降低, 脾脏和肠系膜淋巴结中活化 T 细胞数量及增殖能力显著下降。特应性皮炎模型中[32], ALCAM 缺失小鼠皮肤临床评分和经表皮水分丢失(TEWL)胞因子水平下降(P 均 < 0.05), 提示 ALCAM 在炎症发展及屏障功能障碍中均发挥重要作用。

进一步研究显示, ALCAM 通过与 CD6 的相互作用提供共刺激信号, 调控 T 细胞的活化与增殖。体外共培养和过继转移实验均证实[29], ALCAM 缺失或抗 ALCAM 抗体阻断可显著抑制 T 细胞增殖及 Th2 型细胞因子分泌, 减弱过敏反应强度。此外, 在 S100B 介导的迟发型超敏反应(DTH)中[28], ALCAM 同

样作为关键促炎受体发挥作用。体外实验显示, S100B 与 ALCAM 结合可剂量依赖性和时间依赖性激活 NF- κ B 信号通路, 而 ALCAM 沉默可显著抑制 RAGE 缺失细胞中 S100B 诱导的 NF- κ B 活化($P < 0.001$)。体内实验也显示, ALCAM 干预可减轻 DTH 反应, 提示 ALCAM 在过敏及迟发型免疫炎症中均具有核心促炎作用, 并可能部分替代 RAGE 功能, 显示炎症调控中存在互补机制。

临床数据进一步支持这些发现: 过敏性哮喘、食物过敏及特应性皮炎患儿血清 ALCAM 水平均高于健康对照, 并与疾病严重程度或过敏指标呈正相关(哮喘: $r = -0.294$, $P < 0.001$; AD: $r = 0.392$, $P < 0.001$; 食物过敏: $\beta = 5.75$, $P < 0.0001$) [29] [32] [33]。此外, 特定 ALCAM 基因变异可能影响疾病易感性或具有保护作用。

综上, ALCAM 可通过调控 DCs-T 细胞相互作用、激活 NF- κ B 信号通路并增强 Th2 型免疫应答, 在多种过敏性疾病中发挥促炎作用。膜结合型与 sALCAM 在炎症的不同阶段可能具有互补功能, 其缺失或阻断也能够显著减轻过敏反应。由此可见, ALCAM 不仅是过敏性疾病炎症反应的重要调控分子, 也具有潜在的治疗干预价值。

4. 自身免疫性炎症

研究表明, ALCAM/CD6 信号通路在狼疮性肾炎(LN)、类风湿关节炎(RA)及炎症性肠病(IBD)等多种自身免疫性炎症性疾病中发挥重要作用[24] [34] [35]。该通路可介导 T 细胞活化与增殖, 促进免疫细胞向组织浸润。并在靶器官和外周免疫器官中形成有利于炎症维持的微环境, 从而参与疾病的发生与进展。

在狼疮性肾炎中[34], 多中心大样本研究显示患者尿液中可溶性 ALCAM (uALCAM)水平显著升高($P < 0.001$), 其与 SLEDAI 肾脏评分及尿蛋白/肌酐比值呈正相关($r = 0.68 \sim 0.72$, $P < 0.001$)。且其诊断效能能在不同人种中稳定(ROC AUC = 0.91~0.93), 提示 uALCAM 可作为活动性肾脏受累的可靠生物标志物。组织分析显示, CD6 主要表达于浸润的 T 细胞, 而 ALCAM 广泛存在于肾小管上皮细胞、内皮细胞及抗原提呈细胞中, 提示 CD6/ALCAM 轴在肾脏局部形成促进 T 细胞激活与滞留的微环境。动物模型研究进一步证实, 通过抗 CD6 抗体阻断该通路可显著减轻蛋白尿、肾小球损伤及免疫复合物沉积, 并减少 CD4⁺ T 细胞和炎性巨噬细胞的浸润, 同时缓解肾外组织炎症, 提示该通路既是疾病进展的驱动因素, 也具有潜在治疗价值。

在类风湿关节炎中[35], ALCAM 在关节引流淋巴结中调控免疫微环境。其在淋巴结巨噬细胞表面的表达可介导与 CD6⁺ T 细胞的相互作用, 通过协同刺激促进 B 细胞向 IgG2b 亚型转换并分化为浆细胞。ALCAM 还影响淋巴液的流动和淋巴结内免疫细胞空间定位, 其异常可能加剧关节炎及骨侵蚀。单细胞和多组学研究显示, MARCO⁺ 巨噬细胞与 ALCAM⁺ T 细胞紧密相邻, 为 B 细胞 IgG2b 类别转换提供微环境条件, 并导致 IgG2b⁺ 浆细胞聚集。这既机械阻塞淋巴液流动, 又加重炎症与自身抗体产生, 提示 ALCAM 在 RA 中可能成为潜在治疗靶点。

在炎症性肠病中[24], ALCAM 在肠黏膜中显著高表达, 并与疾病活动度呈正相关。其在肠上皮细胞及固有层单核细胞中表达升高, 可通过与 CD6 结合为 CD4⁺ T 细胞提供共刺激信号, 促进其增殖并向 Th1/Th17 方向分化, 同时抑制自然调节性 T 细胞比例, 从而增强促炎免疫反应。此外, ALCAM 通过调控免疫细胞黏附、迁移及组织浸润, 参与炎症部位的细胞募集和局部炎症扩散, 进一步加重组织损伤, 显示其在 IBD 中既是炎症标志物, 也可能成为治疗干预靶点。

除了自身免疫性炎症, 近期研究进一步揭示 ALCAM 在移植免疫中的关键作用[36]。通过针对鼠源 ALCAM 的单克隆抗体阻断实验发现, ALCAM 可调控树突状细胞的迁移及 T 细胞活化。在体外共培养体系中, ALCAM 阻断显著抑制 CD4⁺ T 细胞增殖及干扰素- γ 分泌, 其抑制效应与 ALCAM 基因缺陷状态相当, 提示 ALCAM-CD6 相互作用在 T 细胞共刺激中具有重要功能。体外和人皮肤外植体模型进一步证

实, 阻断 ALCAM 可显著抑制树突状细胞穿越淋巴管内皮及向外迁出。在小鼠角膜移植排斥模型中[36], ALCAM 阻断可显著延长移植片存活时间, 即使在高风险、预血管化条件下仍表现出保护作用。其机制主要通过限制树突状细胞向引流淋巴结迁出, 从而削弱同种反应性 T 细胞活化并增加调节性 T 细胞比例, 而不显著影响血管生成。该发现进一步支持 ALCAM 在调控免疫细胞迁移、T 细胞活化及免疫应答启动中的重要功能, 并提示其在免疫介导性炎症及移植排斥反应中具有潜在治疗价值。

总结来看, ALCAM/CD6 信号通路在自身免疫性炎症及移植相关免疫反应中发挥核心作用。其通过介导 T 细胞与免疫细胞间的黏附与共刺激信号, 促进 T 细胞活化、增殖及向靶组织浸润, 从而加重局部炎症反应和组织损伤。并且其高表达不仅与疾病活动度、组织损伤及免疫细胞异常分布密切相关, 也在不同组织和微环境中形成维持炎症的有利条件。此外, ALCAM 阻断或缺失可显著减轻炎症程度, 抑制免疫细胞募集和促炎信号, 并改善组织损伤, 在移植免疫中同样能够延长移植存活、抑制树突状细胞迁移并增加调节性 T 细胞比例。这些研究提示, ALCAM/CD6 通路不仅是自身免疫性疾病发生发展的关键驱动因素, 也具有潜在的诊断、生物标志物和治疗干预价值。

5. 代谢性炎症

近期研究显示, ALCAM 在代谢性疾病中呈现显著表达变化, 并可能参与相关组织损伤及炎症反应。在 2 型糖尿病及糖尿病肾病(DN)患者中[26], 血清 sALCAM 浓度显著升高(59.85 ± 14.99 ng/ml vs. 126.88 ± 66.45 ng/ml, $P < 0.0001$)。此外, sALCAM 水平与糖化血红蛋白(HbA1c)呈正相关($R = 0.31$, $P < 0.0001$), 与慢性肾脏病分期呈正相关。同时与估算肾小球滤过率(eGFR)呈负相关($R = -0.20$, $P < 0.05$), 提示 ALCAM 表达受糖尿病代谢状态及肾功能变化调控。组织学分析显示, DN 患者肾小球及肾小管中 ALCAM 显著升高, 并主要定位于足细胞与肾小球硬化程度呈正相关。同时, 其已知配体 S100B 在肾小球内同样升高并与足细胞标志物共定位, 提示膜结合型 ALCAM 及其配体可能通过局部促炎信号和细胞-细胞相互作用参与糖尿病肾病的病理进程。研究还发现, 在糖尿病早期, sALCAM 升高可通过阻断膜结合型 ALCAM 信号具有保护作用, 而在 DN 晚期膜结合型 ALCAM 表达上调而 sALCAM 水平相对下降, 则可能触发促炎信号并加速肾脏损伤。

除糖尿病相关肾脏损伤外, ALCAM 在心血管代谢并发症中同样显示重要作用。在急性冠状动脉综合征(ACS)患者中[27], 血清 ALCAM 水平升高与心血管死亡风险密切相关。PLATO 试验亚组分析显示, 入院时 ALCAM 升高与 1 年复合终点事件独立相关($HR 1.16$, $95\% CI 1.00 \sim 1.34$, $P = 0.043$), 且主要由心血管死亡驱动, 提示 ALCAM 可能反映其他已知生物标志物未覆盖的重要病理生理过程。随访显示, ACS 患者 ALCAM 水平在急性事件后逐步升高, 在出院 1 个月达到高峰, 并在 6 个月内维持升高。这一趋势与小鼠心肌梗死模型中梗死区心肌 ALCAM 表达动态一致, 提示 ALCAM 可能参与心肌炎症和重构。进一步分析表明, 高 ALCAM 水平与心功能不全及炎症状态密切相关, 而与斑块进展或即时心肌损伤的相关性较弱, 提示其主要反映心肌持续炎症及重塑状态。

总体而言, ALCAM 在代谢性疾病中既参与糖尿病及其肾脏并发症的炎症及组织损伤, 也反映急性冠状动脉事件后心肌炎症及重构状态。其可溶性形式在血液或尿液中可作为疾病活动和风险的生物标志物, 而膜结合型 ALCAM 及其配体的局部表达则可能驱动组织损伤和病理进展。这些结果提示 ALCAM 不仅参与炎症介导的组织损伤机制, 也具有潜在的预后监测和治疗干预价值, 为代谢性疾病的免疫调控研究提供了新的方向。

6. 神经性炎症

ALCAM 可在神经性炎症的发生与发展中发挥关键作用, 其功能涉及遗传易感性调控与白细胞跨血

脑屏障(BBB)迁移[37]。遗传学研究显示, ALCAM 基因位于多发性硬化症(MS)潜在易感区域[38], 其多态性与疾病发病风险、确诊年龄及进展程度存在显著关联。具体而言, 位点 rs579565 A 等位基因携带者与 MS 确诊年龄提前相关, 而 rs6437585 T 等位基因则可通过增强 ALCAM 转录活性加速疾病进程。

机制上, ALCAM 在神经炎症中的关键作用主要通过介导免疫细胞跨血脑屏障(BBB)迁移实现[37]。蛋白质组学与组织学研究显示, 炎症条件下, 血脑屏障内皮细胞中 ALCAM 显著高表达, 并富集于脂筏膜微结构中, 形成类似迁移小杯的结构, 为淋巴样和髓样白细胞提供定向黏附锚点, 从而促进其向中枢神经系统(CNS)迁移, 提示 ALCAM 的局部高表达与炎症细胞浸润密切相关。与此一致, 实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)小鼠中, ALCAM 在脊髓组织中的表达同样显著增强。研究进一步表示, 阻断 ALCAM 可显著抑制 CD4⁺ T 淋巴细胞、CD14⁺单核细胞和 CD19⁺ B 淋巴细胞的跨内皮迁移, 而 CD8⁺ T 细胞迁移不受影响。与 ICAM-1 联合阻断时, 还可进一步降低 CD4⁺ T 细胞跨内皮迁移率, 提示两者在免疫细胞跨 BBB 迁移中具有协同作用, 但 ALCAM 在同时调控淋巴样和髓样白细胞迁移方面作用更为关键。此外, ALCAM 阻断并不影响外周淋巴细胞的增殖或抗原特异性细胞因子分泌, 提示其在神经炎症中的作用主要通过调控免疫细胞向 CNS 迁移, 而非改变外周共刺激或活化信号。

总体而言, ALCAM 在神经性炎症中通过双重机制发挥关键作用: 一方面, 其基因多态性与多发性硬化症的发病风险、确诊年龄及疾病进展密切相关, 为疾病易感性提供遗传基础; 另一方面, ALCAM 在血脑屏障内皮细胞上的高表达及脂筏富集促进淋巴样和髓样白细胞跨内皮迁移, 加剧中枢神经系统炎症。阻断 ALCAM 可有效抑制免疫细胞向 CNS 迁移, 而不影响外周淋巴细胞活化或增殖, 提示其主要作用在于调控炎症细胞募集而非外周免疫反应。这些发现表明, ALCAM 既是神经性炎症的重要调控分子, 也可能成为潜在的治疗靶点。

7. 总结和展望

综上, ALCAM 作为兼具黏附与共刺激功能的免疫调控分子, 在多种炎症性疾病中发挥促炎作用[13][39]。现有研究表明, ALCAM 通过与 CD6 等受体相互作用稳定免疫突触并提供共刺激信号, 从而促进 T 细胞活化和效应分化。同时, ALCAM 可通过 NF- κ B、MAPK 及 TLR4 等信号通路增强促炎因子表达, 放大局部炎症反应并促进组织损伤[22]-[24][27]-[29][31][35]。膜结合型 ALCAM 参与免疫细胞募集和组织黏附, 而血清或体液中的 sALCAM 可反映疾病活动和炎症负荷, 并具有潜在的预后评估价值。两者在不同组织和炎症阶段可能发挥互补或双向的调控作用。

临床转化方面, 越来越多的证据表明 ALCAM 在不显著影响病原清除或外周免疫应答的前提下可有效缓解组织炎症和损伤[31]。这一特性使其在炎症性疾病中显示出相较于传统免疫抑制策略的潜在优势。然而, 目前对 ALCAM 在不同炎症环境下的信号网络及下游效应的理解仍不完全, 尤其是膜结合型与可溶性 ALCAM 之间的功能互补及其在炎症不同阶段的作用仍需系统探明。

总体来看, ALCAM 在炎症性疾病中具有多层次的调控作用, 并显示出良好的干预潜力。它不仅有助于揭示炎症发生的分子机制, 还可能成为诊断及治疗的靶点。随着对其分子机制的深入解析, ALCAM 有望为多种炎症性疾病的精准管理提供新的理论依据和干预策略。

参考文献

- [1] Yang, Y.M., Ye, L., Ruge, F., Fang, Z., Ji, K., Sanders, A.J., *et al.* (2023) Activated Leukocyte Cell Adhesion Molecule (ALCAM), a Potential 'Seed' and 'Soil' Receptor in the Peritoneal Metastasis of Gastrointestinal Cancers. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 876. <https://doi.org/10.3390/ijms24010876>
- [2] Bowen, M.A., Patel, D.D., Li, X., Modrell, B., Malacko, A.R., Wang, W.C., *et al.* (1995) Cloning, Mapping, and Characterization of Activated Leukocyte-Cell Adhesion Molecule (ALCAM), a CD6 Ligand. *The Journal of experimental*

- medicine*, **181**, 2213-2220. <https://doi.org/10.1084/jem.181.6.2213>
- [3] Arai, F., Ohneda, O., Miyamoto, T., Zhang, X.Q. and Suda, T. (2002) Mesenchymal Stem Cells in Perichondrium Express Activated Leukocyte Cell Adhesion Molecule and Participate in Bone Marrow Formation. *The Journal of Experimental Medicine*, **195**, 1549-1563. <https://doi.org/10.1084/jem.20011700>
- [4] Hansen, A.G., Swart, G.W. and Zijlstra, A. (2011) ALCAM: Basis Sequence: Mouse. AFCS Nat Mol Pages.
- [5] Weidle, U.H., Eggle, D., Klostermann, S. and Swart, G.W. (2010) ALCAM/CD166: Cancer-Related Issues. *Cancer Genomics Proteomics*, **7**, 231-243.
- [6] Hansen, A.G., Arnold, S.A., Jiang, M., Palmer, T.D., Ketova, T., Merkel, A., *et al.* (2014) ALCAM/CD166 Is a TGF- β —Responsive Marker and Functional Regulator of Prostate Cancer Metastasis to Bone. *Cancer Research*, **74**, 1404-1415. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-13-1296>
- [7] Swart, G.W.M., Lunter, P.C., Kilsdonk, J.W.J.V. and Kempen, L.C.L.T.V. (2005) Activated Leukocyte Cell Adhesion Molecule (ALCAM/CD166): Signaling at the Divide of Melanoma Cell Clustering and Cell Migration? *Cancer and Metastasis Reviews*, **24**, 223-236. <https://doi.org/10.1007/s10555-005-1573-0>
- [8] van Kempen, L.C.L.T., Nelissen, J.M.D.T., Degen, W.G.J., Torensma, R., Weidle, U.H., Bloemers, H.P.J., *et al.* (2001) Molecular Basis for the Homophilic Activated Leukocyte Cell Adhesion Molecule (ALCAM)-ALCAM Interaction. *Journal of Biological Chemistry*, **276**, 25783-25790. <https://doi.org/10.1074/jbc.m011272200>
- [9] von Lersner, A., Drosen, L. and Zijlstra, A. (2019) Modulation of Cell Adhesion and Migration through Regulation of the Immunoglobulin Superfamily Member ALCAM/CD166. *Clinical & Experimental Metastasis*, **36**, 87-95. <https://doi.org/10.1007/s10585-019-09957-2>
- [10] Swart, G.W.M. (2002) Activated Leukocyte Cell Adhesion Molecule (CD166/ALCAM): Developmental and Mechanistic Aspects of Cell Clustering and Cell Migration. *European Journal of Cell Biology*, **81**, 313-321. <https://doi.org/10.1078/0171-9335-00256>
- [11] Resnick, D., Pearson, A. and Krieger, M. (1994) The SRCR Superfamily: A Family Reminiscent of the Ig Superfamily. *Trends in Biochemical Sciences*, **19**, 5-8. [https://doi.org/10.1016/0968-0004\(94\)90165-1](https://doi.org/10.1016/0968-0004(94)90165-1)
- [12] Bowen, M.A., Bajorath, J., Siadak, A.W., Modrell, B., Malacko, A.R., Marquardt, H., *et al.* (1996) The Amino-Terminal Immunoglobulin-Like Domain of Activated Leukocyte Cell Adhesion Molecule Binds Specifically to the Membrane-Proximal Scavenger Receptor Cysteine-Rich Domain of CD6 with a 1:1 Stoichiometry. *Journal of Biological Chemistry*, **271**, 17390-17396. <https://doi.org/10.1074/jbc.271.29.17390>
- [13] Zimmerman, A.W., Joosten, B., Torensma, R., Parnes, J.R., van Leeuwen, F.N. and Figdor, C.G. (2006) Long-Term Engagement of CD6 and ALCAM Is Essential for T-Cell Proliferation Induced by Dendritic Cells. *Blood*, **107**, 3212-3220. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-09-3881>
- [14] Bech-Serra, J.J., Santiago-Josefat, B., Esselens, C., Saftig, P., Baselga, J., Arribas, J., *et al.* (2006) Proteomic Identification of Desmoglein 2 and Activated Leukocyte Cell Adhesion Molecule as Substrates of ADAM17 and ADAM10 by Difference Gel Electrophoresis. *Molecular and Cellular Biology*, **26**, 5086-5095. <https://doi.org/10.1128/mcb.02380-05>
- [15] Ikeda, K. and Quertermous, T. (2004) Molecular Isolation and Characterization of a Soluble Isoform of Activated Leukocyte Cell Adhesion Molecule That Modulates Endothelial Cell Function. *Journal of Biological Chemistry*, **279**, 55315-55323. <https://doi.org/10.1074/jbc.m407776200>
- [16] Rosso, O., Piazza, T., Bongarzone, I., Rossello, A., Mezzanzanica, D., Canevari, S., *et al.* (2007) The ALCAM Shedding by the Metalloprotease ADAM17/TACE Is Involved in Motility of Ovarian Carcinoma Cells. *Molecular Cancer Research*, **5**, 1246-1253. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.mcr-07-0060>
- [17] Ferragut, F., Vachetta, V.S., Troncoso, M.F., Rabinovich, G.A. and Elola, M.T. (2021) ALCAM/CD166: A Pleiotropic Mediator of Cell Adhesion, Stemness and Cancer Progression. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, **61**, 27-37. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2021.07.001>
- [18] Gurrea-Rubio, M., Lin, F., Wicha, M.S., Mao-Draayer, Y. and Fox, D.A. (2025) Ligands of CD6: Roles in the Pathogenesis and Treatment of Cancer. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article ID: 1528478. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1528478>
- [19] Kozovska, Z., Gabrisova, V. and Kucerova, L. (2014) Colon Cancer: Cancer Stem Cells Markers, Drug Resistance and Treatment. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **68**, 911-916. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2014.10.019>
- [20] Yang, Y., Sanders, A.J., Dou, Q.P., Jiang, D.G., Li, A.X. and Jiang, W.G. (2021) The Clinical and Theranostic Values of Activated Leukocyte Cell Adhesion Molecule (ALCAM)/CD166 in Human Solid Cancers. *Cancers*, **13**, Article 5187. <https://doi.org/10.3390/cancers13205187>
- [21] Chen, X., Liang, R., Lin, H., Chen, K., Chen, L., Tian, G., *et al.* (2021) CD166 Promotes Cancer Stem Cell-Like Phenotype via the EGFR/ERK1/2 Pathway in the Nasopharyngeal Carcinoma Cell Line Cne-2r. *Life Sciences*, **267**, Article 118983. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118983>

- [22] Tachezy, M., Effenberger, K., Zander, H., Minner, S., Gebauer, F., Vashist, Y.K., *et al.* (2011) ALCAM (CD166) Expression and Serum Levels Are Markers for Poor Survival of Esophageal Cancer Patients. *International Journal of Cancer*, **131**, 396-405. <https://doi.org/10.1002/ijc.26377>
- [23] Li, R., Ren, T., Zeng, J. and Xu, H. (2022) ALCAM Deficiency Alleviates LPS-Induced Acute Lung Injury by Inhibiting Inflammatory Response. *Inflammation*, **46**, 688-699. <https://doi.org/10.1007/s10753-022-01765-3>
- [24] Ma, C., Wu, W., Lin, R., Ge, Y., Zhang, C., Sun, S., *et al.* (2018) Critical Role of CD6^{high}CD4⁺ T Cells in Driving Th1/th17 Cell Immune Responses and Mucosal Inflammation in IBD. *Journal of Crohn's and Colitis*, **13**, 510-524. <https://doi.org/10.1093/ecco-ijc/ijy179>
- [25] Semitekolou, M. and Xanthou, G. (2018) Activated Leukocyte Cell Adhesion Molecule: A Novel Regulator of Allergic Inflammation in the Airways. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **197**, 973-975. <https://doi.org/10.1164/rccm.201801-0196ed>
- [26] Sulaj, A., Kopf, S., Gröne, E., Gröne, H., Hoffmann, S., Schleicher, E., *et al.* (2017) ALCAM a Novel Biomarker in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Complicated with Diabetic Nephropathy. *Journal of Diabetes and its Complications*, **31**, 1058-1065. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2017.01.002>
- [27] Ueland, T., Åkerblom, A., Ghukasyan, T., Michelsen, A.E., Becker, R.C., Bertilsson, M., *et al.* (2020) ALCAM Predicts Future Cardiovascular Death in Acute Coronary Syndromes: Insights from the PLATO Trial. *Atherosclerosis*, **293**, 35-41. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.11.031>
- [28] von Bauer, R., Oikonomou, D., Sulaj, A., Mohammed, S., Hotz-Wagenblatt, A., Gröne, H., *et al.* (2013) CD166/ALCAM Mediates Proinflammatory Effects of S100B in Delayed Type Hypersensitivity. *The Journal of Immunology*, **191**, 369-377. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1201864>
- [29] Kim, M.N., Hong, J.Y., Shim, D.H., Sol, I.S., Kim, Y.S., Lee, J.H., *et al.* (2018) Activated Leukocyte Cell Adhesion Molecule Stimulates the T-Cell Response in Allergic Asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **197**, 994-1008. <https://doi.org/10.1164/rccm.201703-0532oc>
- [30] Zhang, J., Ghosh, J., Mohamad, S.F., Zhang, C., Huang, X., Capitano, M.L., *et al.* (2019) CD166 Engagement Augments Mouse and Human Hematopoietic Progenitor Function via Activation of Stemness and Cell Cycle Pathways. *Stem Cells*, **37**, 1319-1330. <https://doi.org/10.1002/stem.3053>
- [31] Baek, S.M., Kim, M.N., Kim, E.G., Lee, Y.J., Park, C.H., Kim, M.J., *et al.* (2024) Activated Leukocyte Cell Adhesion Molecule Regulates the Expression of Interleukin-33 in RSV Induced Airway Inflammation by Regulating MAPK Signaling Pathways. *Lung*, **202**, 127-137. <https://doi.org/10.1007/s00408-024-00682-6>
- [32] Oh, M.S., Hong, J.Y., Kim, M.N., Kwak, E.J., Kim, S.Y., Kim, E.G., *et al.* (2019) Activated Leukocyte Cell Adhesion Molecule Modulates Th2 Immune Response in Atopic Dermatitis. *Allergy, Asthma & Immunology Research*, **11**, 677-690. <https://doi.org/10.4168/aair.2019.11.5.677>
- [33] Kim, Y.S., Kim, M.N., Lee, K.E., Hong, J.Y., Oh, M.S., Kim, S.Y., *et al.* (2018) Activated Leucocyte Cell Adhesion Molecule (ALCAM/CD166) Regulates T Cell Responses in a Murine Model of Food Allergy. *Clinical and Experimental Immunology*, **192**, 151-164. <https://doi.org/10.1111/cei.13104>
- [34] Chalmers, S.A., Ayilam Ramachandran, R., Garcia, S.J., Der, E., Herlitz, L., Ampudia, J., *et al.* (2022) The CD6/ALCAM Pathway Promotes Lupus Nephritis via T Cell-Mediated Responses. *Journal of Clinical Investigation*, **132**, e147334. <https://doi.org/10.1172/jci147334>
- [35] Kenney, H.M., Rangel-Moreno, J., Peng, Y., Chen, K.L., Bruno, J., Embong, A., *et al.* (2023) Multi-Omics Analysis Identifies IgG2b Class-Switching with ALCAM-CD6 Co-Stimulation in Joint-Draining Lymph Nodes during Advanced Inflammatory-Erosive Arthritis. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article ID: 1237498. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1237498>
- [36] Willrodt, A., Salabarria, A., Schineis, P., Ignatova, D., Hunter, M.C., Vranova, M., *et al.* (2019) ALCAM Mediates DC Migration through Afferent Lymphatics and Promotes Allo-specific Immune Reactions. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article ID: 759. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00759>
- [37] Cayrol, R., Wosik, K., Berard, J.L., Dodelet-Devillers, A., Ifergan, I., Kebir, H., *et al.* (2007) Activated Leukocyte Cell Adhesion Molecule Promotes Leukocyte Trafficking into the Central Nervous System. *Nature Immunology*, **9**, 137-145. <https://doi.org/10.1038/ni1551>
- [38] Wagner, M., Bilinska, M., Pokryszko-Dragan, A., Sobczynski, M., Cyrul, M., Kusnierczyk, P., *et al.* (2014) ALCAM and CD6—Multiple Sclerosis Risk Factors. *Journal of Neuroimmunology*, **276**, 98-103. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2014.08.621>
- [39] Ibáñez, A., Sarrías, M., Farnós, M., Gimferrer, I., Serra-Pagès, C., Vives, J., *et al.* (2006) Mitogen-Activated Protein Kinase Pathway Activation by the CD6 Lymphocyte Surface Receptor. *The Journal of Immunology*, **177**, 1152-1159. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.177.2.1152>