



## CD47在肿瘤免疫逃逸中的作用及靶向治疗策略研究进展\*

揭晓亮, 孔阳阳, 周光彪<sup>△</sup>

国家癌症中心/中国医学科学院肿瘤医院 分子肿瘤学国家重点实验室(北京 100021)

**【摘要】** CD47是一种免疫球蛋白,在多种癌细胞表面过表达。CD47与信号调节蛋白 $\alpha$ (signal regulatory protein alpha, SIRP $\alpha$ )形成信号复合物,促使癌细胞从巨噬细胞介导的吞噬作用中逃逸。近年来,CD47已被证明在多种类型的实体肿瘤中高表达,并与患者的不良预后相关。越来越多的研究表明,抑制CD47-SIRP $\alpha$ 信号通路可促进适应性免疫反应,增强巨噬细胞对肿瘤细胞的吞噬作用。人源化抗CD47 IgG4单克隆抗体已进入临床试验,用于多种进展期实体瘤和淋巴瘤的治疗,显示出其安全性并在部分患者中取得部分缓解的疗效。本综述描述了CD47的结构和功能以及肿瘤中调控CD47的机制,概述了靶向CD47的治疗性抗体药物的研究进展与其靶向药物较易发生严重不良反应的研究瓶颈,并评估了靶向CD47-SIRP $\alpha$ 信号通路在抗癌治疗中的潜力。

**【关键词】** CD47 信号调节蛋白 $\alpha$  肿瘤 免疫治疗

**Latest Findings on the Role of CD47 in Tumor Immune Evasion and Related Targeted Therapies** JIE Xiao-liang, KONG Yang-yang, ZHOU Guang-biao<sup>△</sup>. State Key Laboratory of Molecular Oncology, National Cancer Center/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100021, China

<sup>△</sup> Corresponding author, E-mail: gbzhou@cicams.ac.cn

**【Abstract】** CD47 is an immunoglobulin that is overexpressed on the surface of a variety of cancer cells. CD47 forms a signaling complex with signal regulatory protein alpha (SIRP $\alpha$ ), prompting the escape of cancer cells from macrophage-mediated phagocytosis. In recent years, CD47 has been shown to be highly expressed in many types of solid tumors and is associated with poor prognosis in patients. More and more studies have shown that inhibition of the CD47-SIRP $\alpha$  signaling pathway can promote adaptive immune responses and enhance the phagocytosis of tumor cells by macrophages. Humanized anti-CD47 IgG4 monoclonal antibody has been studied in clinical trials for the treatment of a variety of advanced solid tumors and lymphomas, demonstrating a sound safety profile and achieving partial remission in some patients. In this review we discuss the structure and function of CD47 and the mechanism of CD47 regulation in tumors, summarize the research progress in therapeutic antibody drugs targeting CD47 and a bottleneck in research that targeted drugs are more prone to result in serious adverse effects, and evaluated the potential of the applying CD47-SIRP $\alpha$  signaling pathway in anti-cancer therapy.

**【Key words】** CD47 SIRP $\alpha$  Tumor Immunotherapy

靶向细胞毒性T淋巴细胞抗原4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4)和程序性死亡受体1(programmed cell death 1, PD-1)/程序性细胞死亡配体1(programmed cell death ligand 1, PD-L1)轴的阻断性免疫检查点抑制剂,在癌症免疫治疗方面已经取得了重大突破。靶向CTLA-4或PD-1/PD-L1轴的免疫治疗主要针对适应性免疫,目的是诱导肿瘤特异性T细胞应答<sup>[1]</sup>。与此同时,CD47作为一种先天性免疫检查点<sup>[2]</sup>,目前也备受关注。CD47是一种跨膜蛋白,在人体细胞上广泛表达,并且在多种肿瘤细胞上过表达,是诸多癌症发生发展的重要肿瘤抗原<sup>[3]</sup>。

肿瘤细胞表面CD47通过与巨噬细胞表面的信号调节蛋白 $\alpha$ (signal regulatory protein alpha, SIRP $\alpha$ )相互作用抑制巨噬细胞的吞噬作用,其机理为SIRP $\alpha$ 与CD47相互作用后,促进SIRP $\alpha$ 定位到吞噬突触,激活Src同源区2结构域磷酸酶-1,最终抑制非肌球蛋白IIA在细胞膜上的积累,防止肿瘤细胞被吞噬。已经有许多研究通过阻断CD47-SIRP $\alpha$ 信号通路来促进巨噬细胞对肿瘤细胞的吞噬作用,从而达到治疗肿瘤的目的。临床前和临床研究已经使用多种靶向CD47抗体对肿瘤进行治疗,取得了良好的疗效,这为靶向肿瘤中CD47-SIRP $\alpha$ 轴的治疗潜力提供了令人信服的证据<sup>[4-5]</sup>。除了逃逸巨噬细胞的吞噬作用外,CD47还介导了一些其他功能,如介导细胞程序性死亡及细胞增殖<sup>[6-7]</sup>。在临床试验中,CD47抗体产生显著的抗肿瘤作用,激活先天免疫反应,诱导肿瘤细胞死亡<sup>[8]</sup>。

本文就CD47的结构和功能以及肿瘤中调控CD47的

\* 国家重点研发计划项目(No. 2020YFA0803300、No. 2022YFA1103900),国家自然科学基金重点项目(No. 81830093)和中国医学科学院知识创新工程人才引进与培养项目(No. 2022-RC310-05)资助

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: gbzhou@cicams.ac.cn

机制进行阐释,评估了靶向CD47-SIRP $\alpha$ 信号通路在肿瘤治疗中的潜力和挑战。

## 1 CD47结构和配体

CD47作为膜蛋白免疫球蛋白超家族的成员,含有3个组分<sup>[9]</sup>:氨基端胞外免疫球蛋白可变结构域(IgV)样结构域、5个结构域跨膜区域和羧基末端剪接变异细胞质尾部。

一般来说,SIRP $\alpha$ 、信号调节蛋白 $\gamma$ (signal regulatory protein gamma, SIRP $\gamma$ )、血栓反应蛋白1(thrombospondin-1, TSP-1)和整合素被认为是CD47的主要结合配体。SIRP $\alpha$ 和SIRP $\gamma$ 是与CD47具有相同结合模型的同源家族蛋白<sup>[10]</sup>。CD47环的残基插入到一个由SIRPs的N端四个环组成的凹槽中,导致二者发生结合。SIRP $\alpha$ 主要在巨噬细胞、树突状细胞和神经元中表达,而SIRP $\gamma$ 在大多数T细胞和部分B细胞上表达。

整合素是最早发现的CD47配体,在各种细胞类型上广泛表达,其中肿瘤细胞和肿瘤来源的内皮细胞表达水平较高,并可以介导多种细胞功能,如调节细胞内肌动蛋白的组织,细胞黏附、迁移和增殖。细胞外基质模块蛋白TSP-1则通过不同的调节域与多种蛋白(如整合素<sup>[11]</sup>和转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor-beta, TGF- $\beta$ )<sup>[12]</sup>)等相互作用。

## 2 CD47在肿瘤细胞和肿瘤组织中的表达

大量研究表明,CD47在不同类型的肿瘤中过表达<sup>[13]</sup>,包括软组织肉瘤<sup>[14]</sup>、急性淋巴细胞白血病<sup>[15]</sup>、乳腺癌<sup>[16]</sup>、骨肉瘤<sup>[17]</sup>和头颈部鳞状细胞癌<sup>[18]</sup>、肺癌<sup>[19]</sup>。

采用流式细胞术检测分离的原发性肺癌细胞和匹配的相邻正常细胞中CD47的表达,发现肿瘤细胞表达的CD47水平高于正常细胞;并且肺肿瘤干细胞比肺正常干细胞表达更高水平的CD47,CD47和肿瘤干细胞标志物CD133的表达水平与多种类型肺癌患者的预后呈负相关<sup>[19]</sup>。在不同的肺癌亚型中,CD47的表达水平有显著差异,小细胞肺癌CD47表达最高,肺腺癌次之,肺鳞癌最低<sup>[19]</sup>。与来自健康小鼠或人类的正常髓系细胞相比,CD47在急性髓系白血病和慢性髓系白血病细胞中过表达;且更高的CD47表达水平与良好治疗反应及患者预后呈负相关<sup>[20]</sup>。有研究证实,急性髓系白血病患者白血病干细胞中CD47 mRNA和蛋白水平高于正常健康干细胞,并且CD47升高与不良预后高度相关<sup>[15]</sup>。同样,CD47在25%的原发性急性髓系白血病样本中高表达,并且CD47的表达与良好的治疗反应及预后呈负相关<sup>[15]</sup>。研究发现在4种胆管癌细

胞系(KKU-100、KKU-055、KKU-213和HuCCT1)和54例胆管癌组织样本中,其中3种胆管癌细胞系(KKU-055、KKU-213和HuCCT1)和50例胆管癌组织样本均高表达CD47<sup>[21]</sup>。在EB病毒相关胃癌(EBVaGC)的研究中,EBVaGC中CD47的表达高于EB病毒阴性的胃癌组织样本,CD47的高表达也与EBVaGC的不良预后相关<sup>[22]</sup>。另一项研究表明,CD47高表达的胃癌患者对氟尿嘧啶辅助化疗的治疗反应性较差,并且胃癌中M1极化巨噬细胞浸润与CD47表达呈正相关,但M1极化巨噬细胞的预后价值却在CD47高表达的胃癌患者中减弱<sup>[23]</sup>。采用免疫组化方法检测卵巢癌组织中的CD47表达,显示CD47低表达患者的预后优于CD47高表达患者,而CD47水平可预测患者的疾病分期、化疗耐药性和预后<sup>[24]</sup>。

## 3 CD47的调控机制

逃避免疫系统监视是肿瘤发生的一个关键步骤。来自多种癌组织的恶性细胞比正常细胞表达更高水平的CD47<sup>[25]</sup>,有研究表明使用CD47过表达伪装成“自我”是癌细胞逃逸免疫监视的一种常见机制<sup>[26]</sup>。多种转录与蛋白水平调控机制可能促进CD47在肿瘤中过表达(图1)。

### 3.1 CD47转录水平调控机制

研究表明MYC可诱导CD47转录,而MYC是一种强有力的致癌基因,是许多恶性肿瘤的驱动因素<sup>[27]</sup>。有研究发现化疗后的巨噬细胞分泌白细胞介素-18,这反过来上调肿瘤细胞中L-氨基酸转运体2(L-amino acid transporter 2, LAT2)的表达,从而显著增强细胞对亮氨酸和谷氨酰胺的摄取,而亮氨酸水平的增加和谷氨酰胺分解作用的增强会激活雷帕霉素靶蛋白1(mammalian target of rapamycin 1, mTORC1)和随后的c-MYC介导的CD47转录<sup>[28]</sup>。消耗LAT2或用LAT抑制剂治疗肿瘤细胞可下调CD47表达,增强巨噬细胞浸润和吞噬肿瘤细胞的作用,并使小鼠骨肉瘤对阿霉素治疗敏感,这些发现揭示了巨噬细胞和肿瘤细胞之间的相互调节的新机制<sup>[28]</sup>。

在缺氧的肿瘤微环境中,缺氧诱导因子1(hypoxia-inducible factor 1, HIF-1)与CD47启动子直接结合而上调CD47表达<sup>[29]</sup>,这部分解释了当肿瘤灌注不良和缺氧时CD47表达上调的原因。CD47信号配体TSP-1在缺氧时以HIF依赖的方式表达增加。

CD47的转录也受到肿瘤特异性增强子和超级增强子的调控,在某些类型的癌细胞中发现了两种与CD47相关的超级增强子(super-enhancers, SEs),并且在CD47 SEs上的一组活性成分增强子可以调节CD47在不同癌细胞类型中的表达,而CD47 SEs的缺失会减少CD47基因的表达。

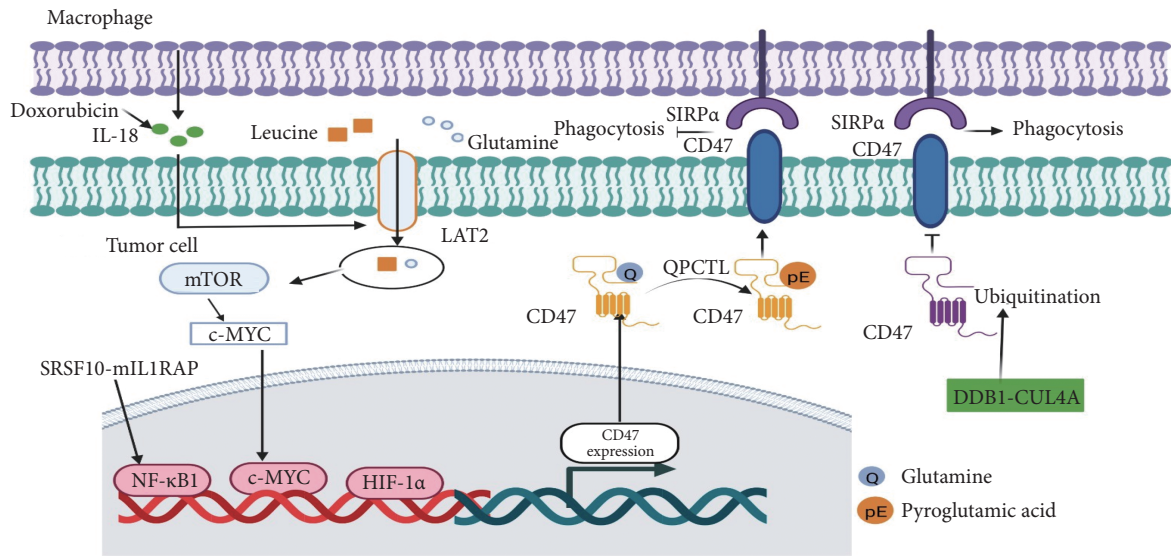


图 1 肿瘤细胞CD47调控机制

Fig 1 Regulatory mechanism of CD47 in tumor cells

IL: interleukin; CD47: cluster of differentiation 47; SIRPα: signal regulatory protein alpha; LAT2: L-amino acid transporter 2; mTOR: mammalian target of rapamycin; QPCTL: glutaminyl-peptide cyclotransferase-like protein; c-MYC: v-myc avian myelocytomatosis viral oncogene homolog; SRSF10: serine and arginine-rich splicing factor 10; mIL1RAP: membrane form of interleukin-1 receptor accessory protein; DDB1: DNA binding protein 1; CUL4A: cullin 4A; HIF-1α: hypoxia-inducible factor-1α; NF-κB1: nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells 1.

表达。作者也进一步发现TNF-NF-κB1信号通路通过与位于乳腺癌特异性CD47相关SEs中的组成增强子相互作用进而直接调控CD47表达<sup>[30]</sup>。这些结果表明,癌症可以通过进化SEs来驱动CD47过表达,以逃避免疫监视<sup>[30]</sup>。类似地,丝氨酸/精氨酸富有剪接因子10 (serine and arginine-rich splicing factor 10, SRSF10)通过白介素1受体辅助蛋白膜亚型(membrane form of interleukin-1 receptor accessory protein, mIL1RAP)与NF-κB信号轴诱导CD47表达<sup>[31]</sup>。在胶质瘤中,突变型异柠檬酸脱氢酶1的表达会使CD47基因转录调控中断,从而导致CD47表达下降<sup>[32]</sup>。在乳腺癌中,锌指和BTB/POZ结构域家族蛋白28(zinc-finger and BTB/POZ domain-containing family protein 28, ZBTB28)在乳腺癌中经常由于启动子CpG甲基化而被沉默,其表达与乳腺癌患者的预后呈正相关。最近有研究发现ZBTB28在乳腺癌细胞中的异位表达,可以下调CD24和CD47的表达,促进巨噬细胞的吞噬作用<sup>[33]</sup>。

### 3.2 CD47蛋白水平调控机制

有研究通过全基因组筛选,发现谷氨酰胺肽环转移酶样蛋白(glutaminyl-peptide cyclotransferase-like protein, QPCTL)是CD47-SIRPα检查点的重要调节因子。一系列生化分析表明QPCTL对CD47与SIRPα结合位点焦谷氨酸形成至关重要。对QPCTL活性进行药理干扰会增强肿瘤细胞抗体依赖的吞噬作用和细胞毒性。这些数据确定了QPCTL是一个干扰CD47通路的新靶点,从而拓宽了癌症

的抗体治疗路径<sup>[34]</sup>。Cullin-RING连接酶4是E3连接酶家族中的一员,由环指蛋白RBX1、CUL4支架蛋白和DDB1-CUL4相关底物受体组成。CD47被DDB1-CUL4泛素化,然后转运到蛋白酶体进行降解<sup>[35]</sup>,从而阻断CD47-SIRPα信号通路,增强抗肿瘤免疫。然而,E3连接酶在CD47-SIRPα信号通路中的具体机制尚不十分清楚。这一发现表明,通过靶向E3连接酶阻断CD47-SIRPα信号通路,可以增强抗肿瘤免疫<sup>[35]</sup>。

### 3.3 miRNAs与CD47

miRNAs是一种小的、非编码的、包含17~25碱基的RNA,可以调节免疫细胞的成熟、分化和功能维持等生物过程<sup>[36]</sup>。miRNAs模式的缺陷现在被认为是一些疾病的危险因素,如癌症、炎症,以及免疫耐受破坏导致的自身免疫性疾病等<sup>[37]</sup>。与蛋白质编码基因一样,miRNAs发挥着对肿瘤的抑制或促进作用,其功能异常可导致正常细胞恶性转化<sup>[37]</sup>。

有研究表明,在T淋巴母细胞性白血病细胞系中,miR-708与CD47表达呈负相关;在抗CD47抗体缺失或存在的情况下,恢复miR-708在T淋巴母细胞性白血病细胞系中的表达,可以促进巨噬细胞的吞噬作用,从而清除T淋巴母细胞性白血病细胞,并在体内抑制肿瘤的生长<sup>[38]</sup>。这项研究结果表明,miR-708是CD47的一个关键负调控因子。

CD47能增加三阴性乳腺癌中miR-7-5p的表达。miR-7通过与表皮生长因子受体(epidermal growth factor

receptor, EGFR)mRNA结合, 导致细胞凋亡, 抑制乳腺癌细胞增殖<sup>[39]</sup>, 而EGFR蛋白对CD47的表达有上调作用。

也有研究证明在髓母细胞瘤细胞中转染miR-192会降低细胞活力和增殖, CD47的表达由于其与miR-192结合而被抑制<sup>[40]</sup>。因此, 调节miR-192可以抑制CD47的功能, 从而抑制肿瘤的扩散。

在食管鳞状细胞癌中, miR-133a的表达水平低于邻近的非癌组织; 转染miR-133a的细胞中CD47表达下降; 基于体内实验, 具有肿瘤生长抑制作用的miR-133a参与了CD47在食管鳞状细胞癌发生中的作用<sup>[40]</sup>。因此, miR-133a是一种直接抑制CD47表达的肿瘤抑制因子。

体内研究表明, 在注射了转染miR-128的小鼠胰腺肿瘤细胞的小鼠体内, 肿瘤大小和质量减少, 肝脏免疫细胞数量增加。在胰腺癌细胞中, miR-128在mRNA和蛋白水平上均能抑制CD47/ZEB1轴, 从而促进巨噬细胞的吞噬作用。此外, miR-128也通过调节上皮间质转化来抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭<sup>[41]</sup>。

## 4 靶向CD47的治疗性抗体的研究进展

目前, 针对CD47的靶向治疗方法已被开发, 包括抗体、小分子、siRNA和多肽<sup>[42]</sup>。其中, 抗体是最常用的方法, 其中一些已经在临床试验中进行了评估。一般来说, 抗CD47抗体的设计需要实现以下目的: ①抑制CD47-SIRPα轴; ②阻断CD47-SIRPα轴, 激活Fc结构域; ③开发靶向CD47和另一个重要靶点的双特异性抗体; ④协同CD47阻断和Fc效应功能, 诱导细胞死亡。红细胞中CD47的高表达已经引起了人们对潜在溶血副作用的关注。同时, 由于CD47在红细胞上的高表达<sup>[5]</sup>, 需要高剂量或频繁使用抗体来饱和红细胞上的CD47抗原库。抗体可导致红细胞聚集, 然后导致红细胞裂解。此外, IgG1的Fc结构域可以介导对红细胞的抗体依赖性细胞毒性(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)。另一个可能需要避免的副作用是抗体诱导清除表达高水平CD47的淋巴细胞。

### 4.1 设计用于阻断CD47-SIRPα轴的融合蛋白

在临床试验作为辅助药物的CD47靶向药物中, 只有一种通过阻断CD47-SIRPα轴来减轻肿瘤负荷的融合蛋白ALX148。融合蛋白ALX148包含一个修饰且具有高度CD47结合亲和力的SIRPαD1片段和一个突变的人IgG1 Fc片段。在皮摩尔浓度下, 该融合蛋白对CD47能优化亲和力, 消除Fcγ受体结合, 最小化药物毒性, 以及只有相似药代动力学的典型抗体的一半大小<sup>[20,43]</sup>。利用小鼠人源肿瘤移植模型, 评估了ALX148在体内增强靶向抗肿瘤抗

体活性的能力。在Z138 B细胞淋巴瘤模型中, 与单独使用奥妥珠单抗或ALX148治疗的小鼠相比, ALX148联合奥妥珠单抗对肿瘤生长的抑制更强<sup>[43]</sup>。同样, 在胃食管肿瘤小鼠中, 与单独使用曲妥珠单抗治疗的小鼠相比, ALX148联合曲妥珠单抗治疗能显著抑制肿瘤生长<sup>[43]</sup>。ALX148的抗癌活性可能有3种作用机制: ①在没有Fc效应功能的情况下最大化吞噬癌细胞; ②诱导肿瘤微环境中M1与M2巨噬细胞之间的比例更高; ③通过激活树突状细胞来增强T细胞的交叉启动<sup>[43]</sup>。通过连接先天免疫和适应性免疫, ALX148可以增强其他抗癌药物的作用。

### 4.2 抗体通过阻断CD47和Fc受体发挥作用

由于阻断CD47对激活先天免疫的作用有限, 药物开发的重点是将阻断CD47与抗体Fc效应结合起来。在抗体设计过程中, 应权衡加入不同的IgG同型特异性Fc效应因子的优缺点。一般来说, IgG1同型抗体在药物开发中是首选的, 因为它具有强大的ADCC和靶向肿瘤细胞的抗体依赖的细胞吞噬(antibody dependent cellular phagocytosis, ADCP)效应<sup>[44]</sup>。然而, 考虑到IgG1 Fc结构域可能会诱导高表达CD47的红细胞被破坏, 从而有潜在溶血风险, 研究人员更倾向于选择只有ADCP效应和降低抗癌活性的IgG4同型抗体<sup>[4,45-46]</sup>。

在临床试验中, 已经有几种类型的CD47靶向IgG4同型抗体, 如Hu5F9-G4、TTI-622和TJC4。在所有正在开发的抗体中, Hu5F9-G4是唯一正在进行II期临床试验的抗体。在对利妥昔单抗治疗效果不佳的患者中, Hu5F9-G4与利妥昔单抗联合使用具有良好的疗效。该方案观察到可通过清除低启动剂量的衰老红细胞和随后产生代偿性年轻红细胞来克服贫血的现象<sup>[5]</sup>。抗CD47抗体TJC4通过噬菌体展示库筛选而被鉴定。由于人红细胞与肿瘤细胞这两种CD47蛋白的糖基化差异, 它特异性识别肿瘤细胞上的CD47表位, 对人红细胞CD47的亲和力较低, 并且在最初的临床研究中, 患者在治疗给药范围内耐受良好<sup>[47]</sup>。融合蛋白TTI-621也在临床研究中进行了评估。它具有一个SIRPα衍生的CD47结合域(与TTI-622相同)和一个人IgG1衍生的Fc片段, 结合了独特的IgG1 ADCC效应活性和高选择性。I期研究结果显示, TTI-621很少引起贫血, 对各种血液系统恶性肿瘤患者使用的有效剂量低于其他基于IgG4的CD47抗体, 从而表现出良好的临床反应<sup>[48-49]</sup>。此外, 与其他活性较低的抗CD47药物相比, 单独使用TTI-621具有更强的抗癌活性, 表明TTI-621具有单独使用或联合使用的潜力<sup>[48-49]</sup>。

### 4.3 结合CD47阻断、Fc效应和细胞死亡诱导的抗体

设计CD47靶向抗体的典型策略旨在提高更好的结

合选择性和更强的Fc效应功能。除了这些特性外,人源化的SRF231<sup>[8]</sup>和AO-176<sup>[50]</sup>抗体在不受免疫细胞参与的情况下诱导细胞自主死亡方面是特有的,这可能与Caspase非依赖性细胞死亡有关。这种机制可能为这些抗体治疗半胱天冬酶突变的癌症提供了优势。例如,SRF231由于IgG4结构域诱导的ADCP作用,阻断CD47触发吞噬,促进肿瘤细胞凋亡<sup>[8]</sup>,显示出明显的抗肿瘤活性。因此,开发具有这些活性的抗体可能代表着未来的研究方向。

## 5 总结和展望

基于CD47-SIRPα轴设计的抗体主要有两种类型,一种是CD47靶向抗体,另一种是SIRPα靶向抗体。目前的CD47靶向抗体主要用于增强细胞吞噬作用,增加抗体Fc段介导的ADCP效应。抗CD47抗体B6H12可用于阻断CD47与SIRPα的结合,并诱导淋巴瘤细胞的凋亡。抗CD47抗体是否能同时调控细胞内信号网络,同时减弱CD47与SIRPα之间的结合,目前尚不清楚。在未来的药物开发中,同时破坏CD47-SIRPα相互作用,促进CD47介导的细胞死亡,并增强CD47介导的T细胞活化可能是一个很有前途的方向。SIRPα靶向抗体可能更安全,因为它们对红细胞无害,然而,由于SIRPα在神经元细胞上的高表达,需要警惕SIRPα的阻断可能引起的神经毒性。此外,应确保抗体对SIRPα的高选择性以及避免作用SIRPγ的脱靶效应,这在T细胞的迁移和激活中至关重要。

目前,正应用于临床的免疫治疗抗体极少,受益人群很局限,急需继续开发新的免疫治疗靶点。在这篇综述中,我们阐明几乎所有癌种均有CD47高表达现象。从这个角度来看,CD47有成为下一个治疗靶点的潜质。然而,红细胞减少等不良反应是CD47靶点药物成药性的最大挑战。虽然多家药企通过降低靶向CD47抗体药物和红细胞结合能力等方法极大地减少了药物的不良反应,但由于需规避红细胞毒性,导致CD47单药效果大为减弱。值得庆幸的是,在CD47双抗及联合疗法中,已经有药企的产品展现出良好的疗效,并且在安全性方面也得到极大改善。因此,CD47双抗药物及联合用药或将在未来成为一大趋势。

\* \* \*

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] BAXI S, YANG A, GENNARELLI R L, *et al.* Immune-related adverse events for anti-PD-1 and anti-PD-L1 drugs: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2018, 360: k793. doi: 10.1136/bmj.k793.
- [2] LIU X, KWON H, LI Z, *et al.* Is CD47 an innate immune checkpoint for tumor evasion? *J Hematol Oncol*, 2017, 10(1): 12. doi: 10.1186/s13045-016-0381-z.
- [3] JIANG Z, SUN H, YU J, *et al.* Targeting CD47 for cancer immunotherapy. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 180. doi: 10.1186/s13045-021-01197-w.
- [4] ADVANI R, FLINN I, POPPLEWELL L, *et al.* CD47 Blockade by Hu5F9-G4 and Rituximab in Non-Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*, 2018, 379(18): 1711-1721. doi: 10.1056/NEJMoa1807315.
- [5] SIKIC B I, LAKHANI N, PATNAIK A, *et al.* First-in-Human, First-in-Class Phase I Trial of the Anti-CD47 Antibody Hu5F9-G4 in Patients With Advanced Cancers. *J Clin Oncol*, 2019, 37(12): 946-953. doi: 10.1200/JCO.18.02018.Epub2019Feb27.
- [6] LECIAIR P, LIU C C, MONAJEMI M, *et al.* CD47-ligation induced cell death in T-acute lymphoblastic leukemia. *Cell Death Dis*, 2018, 9(5): 544. doi: 10.1038/s41419-018-0601-2.
- [7] HU T, LIU H, LIANG Z, *et al.* Tumor-intrinsic CD47 signal regulates glycolysis and promotes colorectal cancer cell growth and metastasis. *Theranostics*, 2020, 10(9): 4056-4072. doi: 10.7150/thno.40860.
- [8] PELUSO M O, ADAM A, ARMET C M, *et al.* The Fully human anti-CD47 antibody SRF231 exerts dual-mechanism antitumor activity via engagement of the activating receptor CD32a. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000413. doi: 10.1136/jitc-2019-000413.
- [9] FENARTI G, VILLANUEVA N, GRIFFITH M, *et al.* Structure of the human marker of self 5-transmembrane receptor CD47. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 5218. doi: 10.1038/s41467-021-25475-w.
- [10] DEHMANI S, NERR V, NEEL M, *et al.* SIRPγ-CD47 interaction positively regulates the activation of human T cells in situation of chronic stimulation. *Front Immunol*, 2021, 12: 732530. doi: 10.3389/fimmu.2021.732530.
- [11] YAMASHIRO Y, THANG B Q, RAMIREZ K, *et al.* Matrix mechanotransduction mediated by thrombospondin-1/integrin/YAP in the vascular remodeling. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(18): 9896-9905. doi: 10.1073/pnas.1919702117.
- [12] KUMAR R, MICKAEL C, KASSA B, *et al.* TGF-β activation by bone marrow-derived thrombospondin-1 causes Schistosoma- and hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Nat Commun*, 2017, 8: 15494. doi: 10.1038/ncomms15494.
- [13] JIA X, YAN B, TIAN X, *et al.* CD47/SIRPα pathway mediates cancer immune escape and immunotherapy. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(13): 3281-3287. doi: 10.7150/ijbs.60782.
- [14] OZANIAK A, SMETANOVA J, BARTOLINI R, *et al.* A novel anti-CD47-targeted blockade promotes immune activation in human soft tissue sarcoma but does not potentiate anti-PD-1 blockade. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2022. doi: 10.1007/s00432-022-04292-8.
- [15] YANG K, XU J, LIU Q, *et al.* Expression and significance of CD47, PD1 and PDL1 in T-cell acute lymphoblastic lymphoma/leukemia. *Pathol Res Pract*, 2019, 215(2): 265-271. doi: 10.1016/j.prp.2018.10.021.
- [16] CANDAS D, XIE B, HUANG J, *et al.* Dual blockade of CD47 and HER2

- eliminates radioresistant breast cancer cells. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4591. doi: 10.1038/s41467-020-18245-7.
- [17] MOHANTY S, YERNENI K, THERUVATH J L, *et al*. Nanoparticle enhanced MRI can monitor macrophage response to CD47 mAb immunotherapy in osteosarcoma. *Cell Death Dis*, 2019, 10(2): 36. doi: 10.1038/s41419-018-1285-3.
- [18] WU L, YU G T, DENG W W, *et al*. Anti-CD47 treatment enhances anti-tumor T-cell immunity and improves immunosuppressive environment in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncoimmunology*, 2018, 7(4): e1397248. doi: 10.1080/2162402X.2017.1397248.
- [19] LIU L, ZHANG L, YANG L, *et al*. Anti-CD47 antibody as a targeted therapeutic agent for human lung cancer and cancer stem cells. *Front Immunol*, 2017, 8: 404. doi: 10.3389/fimmu.2017.00404.
- [20] RUSS A, HUA A B, MONTFORT W R, *et al*. Blocking "don't eat me" signal of CD47-SIRPα in hematological malignancies, an in-depth review. *Blood Rev*, 2018, 32(6): 480–489. doi: 10.1016/j.blre.2018.04.005.
- [21] VAETEEWOOTTACHARN K, KARIYA R, POTHIPAN P, *et al*. Attenuation of CD47-SIRPα signal in cholangiocarcinoma potentiates tumor-associated macrophage-mediated phagocytosis and suppresses intrahepatic metastasis. *Transl Oncol*, 2019, 12(2): 217–225. doi: 10.1016/j.tranon.2018.10.007.
- [22] ABE H, SAITO R, ICHIMURA T, *et al*. CD47 expression in Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma: coexistence with tumor immunity lowering the ratio of CD8<sup>+</sup>/Foxp3<sup>+</sup> T cells. *Virchows Arch*, 2018, 472(4): 643–651. doi: 10.1007/s00428-018-2332-2.
- [23] SHI M, GU Y, JIN K, *et al*. CD47 expression in gastric cancer clinical correlates and association with macrophage infiltration. *Cancer Immunol Immunother*, 2021, 70(7): 1831–1840. doi: 10.1007/s00262-020-02806-2.
- [24] YU L, DING Y, WAN T, *et al*. Significance of CD47 and its association with tumor immune microenvironment heterogeneity in ovarian cancer. *Front Immunol*, 2021, 12: 768115. doi: 10.3389/fimmu.2021.768115.
- [25] HUANG C Y, YE Z H, HUANG M Y, *et al*. Regulation of CD47 expression in cancer cells. *Transl Oncol*, 2020, 13(12): 100862. doi: 10.1016/j.tranon.2020.100862.
- [26] DIZMAN N, BUCHBINDER E I. Cancer therapy targeting CD47/SIRPα. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(24): 6229. doi: 10.3390/cancers13246229.
- [27] GONG J, JI Y, LIU X, *et al*. Mithramycin suppresses tumor growth by regulating CD47 and PD-L1 expression. *Biochem Pharmacol*, 2022, 197: 114894. doi: 10.1016/j.bcp.2021.114894.
- [28] WANG Z, LI B, LI S, *et al*. Metabolic control of CD47 expression through LAT2-mediated amino acid uptake promotes tumor immune evasion. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 6308. doi: 10.1038/s41467-022-34064-4.
- [29] SAMANTA D, PARK Y, NI X, *et al*. Chemotherapy induces enrichment of CD47<sup>+</sup>/CD73<sup>+</sup>/PDL1<sup>+</sup> immune evasive triple-negative breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(6): E1239–E1248. doi: 10.1073/pnas.1718197115.
- [30] BETANCUR P A, ABRAHAM B J, YIU Y Y, *et al*. A CD47-associated super-enhancer links pro-inflammatory signalling to CD47 upregulation in breast cancer. *Nat Commun*, 2017, 8: 14802. doi: 10.1038/ncomms14802.
- [31] LIU F, DAI M, XU Q, *et al*. SRSF10-mediated IL1RAP alternative splicing regulates cervical cancer oncogenesis via mIL1RAP-NF-κB-CD47 axis. *Oncogene*, 2018, 37(18): 2394–2409. doi: 10.1038/s41388-017-0119-6.
- [32] GOWDA P, PATRICK S, SINGH A, *et al*. Mutant isocitrate dehydrogenase 1 disrupts PKM2-β-Catenin-BRG1 transcriptional network-driven CD47 expression. *Mol Cell Biol*, 2018, 38(9): e00001–18. doi: 10.1128/MCB.00001-18.
- [33] LI L, GONG Y, TANG J, *et al*. ZBTB28 inhibits breast cancer by activating IFNAR and dual blocking CD24 and CD47 to enhance macrophages phagocytosis. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(2): 83. doi: 10.1007/s00018-021-04124-x.
- [34] LOGTENBERG M E W, JANSEN J H M, RAABEN M, *et al*. Glutaminy cyclase is an enzymatic modifier of the CD47-SIRPα axis and a target for cancer immunotherapy. *Nat Med*, 2019, 25(4): 612–619. doi: 10.1038/s41591-019-0356-z.
- [35] YAO H, XU J. Regulation of cancer immune checkpoint: mono- and poly-ubiquitination: tags for fate. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1248: 295–324. doi: 10.1007/978-981-15-3266-5\_13.
- [36] ESMAILZADEH S, MANSOORI B, MOHAMMADI A, *et al*. Regulatory roles of micro-RNAs in T cell autoimmunity. *Immunol Invest*, 2017, 46(8): 864–879. doi: 10.1080/08820139.2017.1373901.
- [37] RUPAIMOOLE R, SLACK F J. MicroRNA therapeutics: towards a new era for the management of cancer and other diseases. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(3): 203–222. doi: 10.1038/nrd.2016.246.
- [38] HUANG W, WANG W T, FANG K, *et al*. MIR-708 promotes phagocytosis to eradicate T-ALL cells by targeting CD47. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 12. doi: 10.1186/s12943-018-0768-2.
- [39] MOAZZENI H, NAJAFI A, KHANI M. Identification of direct target genes of miR-7, miR-9, miR-96, and miR-182 in the human breast cancer cell lines MCF-7 and MDA-MB-231. *Mol Cell Probes*, 2017, 34: 45–52. doi: 10.1016/j.mcp.2017.05.005.
- [40] BEIZAVI Z, GHEIBIHAYAT S M, MOGHADASIAN H, *et al*. The regulation of CD47-SIRPα signaling axis by microRNAs in combination with conventional cytotoxic drugs together with the help of nano-delivery: a choice for therapy? *Mol Biol Rep*, 2021, 48(7): 5707–5722. doi: 10.1007/s11033-021-06547-y.
- [41] XI Q, CHEN Y, YANG G Z, *et al*. miR-128 regulates tumor cell CD47 expression and promotes anti-tumor immunity in pancreatic cancer. *Front Immunol*, 2020, 11: 890. doi: 10.3389/fimmu.2020.00890.
- [42] HAYAT S M G, BIANCONI V, PIRRO M, *et al*. CD47: role in the immune system and application to cancer therapy. *Cell Oncol (Dordr)*, 2020, 43(1): 19–30. doi: 10.1007/s13402-019-00469-5.
- [43] KAUDER S E, KUO T C, HARRABI O, *et al*. ALX148 blocks CD47 and enhances innate and adaptive antitumor immunity with a favorable safety profile. *PLoS One*, 2018, 13(8): e0201832. doi: 10.1371/journal.pone.0201832.
- [44] YU J, SONG Y, TIAN W. How to select IgG subclasses in developing

- anti-tumor therapeutic antibodies. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 45. doi: 10.1186/s13045-020-00876-4.
- [45] QU T, ZHONG T, PANG X, *et al.* Ligufalimab, a novel anti-CD47 antibody with no hemagglutination demonstrates both monotherapy and combo antitumor activity. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(11): e005517. doi: 10.1136/jitc-2022-005517.
- [46] XU Z, GAO J, YAO J, *et al.* Preclinical efficacy and toxicity studies of a highly specific chimeric anti-CD47 antibody. *FEBS Open Bio*, 2021, 11(3): 813–825. doi: 10.1002/2211-5463.13084.
- [47] KÜLEY-BAGHERI Y, KREUZER K A, MONSEF I, *et al.* Effects of all-trans retinoic acid (ATRA) in addition to chemotherapy for adults with acute myeloid leukaemia (AML) (non-acute promyelocytic leukaemia (non-APL)). *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 8(8): CD011960. doi: 10.1002/14651858.CD011960.pub2.
- [48] ANSELL S M, MARIS M B, LESOKHIN A M, *et al.* Phase I study of the CD47 blocker TTI-621 in patients with relapsed or refractory hematologic malignancies. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(8): 2190–2199. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-3706.
- [49] PETROVA P S, VILLER N N, WONG M, *et al.* TTI-621 (SIRPaFc): a CD47-blocking innate immune checkpoint inhibitor with broad antitumor activity and minimal erythrocyte binding. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(4): 1068–1079. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1700.
- [50] PURO R J, BOUHLAKA M N, HIEBSCH R R, *et al.* Development of AO-176, a Next-generation humanized anti-CD47 antibody with novel anticancer properties and negligible red blood cell binding. *Mol Cancer Ther*, 2020, 19(3): 835–846. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-19-1079.

(2022 – 11 – 21收稿, 2023 – 02 – 15修回)

编辑 余琳



## 作者简介



周光飏, 国家杰出青年科学基金获得者, 中国医学科学院肿瘤医院分子肿瘤学国家重点实验室副主任, 中国医学科学院北京协和医学院院长聘教授。主要研究肺癌发生机理, 包括利用多组学技术, 在环境-基因互作、肿瘤微环境、肿瘤免疫与代谢层面, 剖析机体内、外环境因素作用下肺癌的发生机理。在国际高水平期刊发表论文120篇, 部分论文被F1000、Biocentury推荐。2009年起任中国工程院院刊*Front Med*杂志执行副主编。