

· 综述 ·

DOI: 10.13865/j.cnki.cjbmb.2018.03.05

## CD47 分子与抗肿瘤免疫

杨 贇\*, 张子恒, 张朋飞

(新乡医学院基础医学院生物化学与分子生物学教研室, 河南 新乡 453000)

**摘要** 肿瘤进展与人免疫系统间的联系已经被广泛研究,有许多免疫分子已被证实参与其中。CD47(整合素相关蛋白)为一种免疫球蛋白超家族成员,在人免疫系统中发挥着重要功能。研究表明 CD47 在肿瘤细胞表面也有高表达,其高表达与肿瘤的生长、转移及复发等密切相关。肿瘤细胞表面的 CD47 与巨噬细胞表面的 SIRP $\alpha$  相互作用,并发出“别吃我”的免疫抑制性信号,从而保护肿瘤细胞免受巨噬细胞吞噬。因此,开发以 CD47 为靶点的拮抗剂可阻断此抑制性信号,从而增强巨噬细胞的吞噬效应,以达到增强抗肿瘤免疫反应的目的。最新研究证实,CD47 拮抗剂在 T 细胞介导的抗肿瘤免疫反应中也发挥了重要作用。本文将对 CD47 分子的结构功能、在抗肿瘤免疫反应中的作用及以其为靶点的拮抗剂研究进展进行综述,以期为进一步的药物开发及临床研究等提供参考。

**关键词** 整合素相关蛋白;靶向 CD47 的拮抗剂;抗肿瘤免疫反应;免疫效应细胞

**中图分类号** R456

## The Role of CD47 in Anti-tumor Immune Response

YANG Yun\*, ZHANG Zi-Heng, ZHANG Peng-Fei

(School of Basic Medical Sciences, Xinxiang Medical University, Xinxiang 453000, Henan, China)

**Abstract** The relationship between immune system and tumor progression has been widely investigated. Various molecules have been verified to participate in the process. CD47, a universally expressed member of the immunoglobulin superfamily, plays an important role in human immune system. Many studies revealed that CD47 was also highly expressed on the surface of cancer cells including acute myeloid leukemia (AML), non-Hodgkin lymphoma (NHL), bladder cancer and breast cancer. The overexpression of CD47 was found to be associated with tumor growth, migration and recurrence. Recently, CD47 blockade has been as another immune checkpoint therapy for cancer. CD47-mediated interaction with SIRP $\alpha$  initiates a distinct immune inhibitory “Don’t eat me” signal transduction cascade resulting in inhibition of phagocytosis. Recent studies showed that antibodies or other fusion proteins targeting CD47 have great potential to enhance the anti-tumor immune responses, which may exert its activity by blocking the inhibitory “Don’t eat me” signal and activating the phagocytosis potency of macrophages. More recently, researchers showed that CD47 antagonists could drive T cell-mediated elimination of immunogenic tumors. In conclusion, CD47-targeting agents have the potential to enhance anti-tumor immune responses by simultaneously activating macrophages and CD8<sup>+</sup> T cells. In this

收稿日期: 2017-08-21; 修回日期: 2017-09-20; 接受日期: 2017-10-10

国家自然科学基金(No. 81703054);河南省科技攻关计划(No. 172102310614);河南省高等学校重点科研项目计划(No. 17A350012);新乡医学院博士启动基金(No. XYBSKYZZ201506)和国家级大学生创新训练计划(No. 201710472029)资助

\* 通讯作者 Tel: 0373-3029127, E-mail: jamesyangyun1@126.com

Received: August 21, 2017; Revised: September 20, 2017; Accepted: October 10, 2017

Supported by National Science Foundation of China (No. 81703054); Key Science and Technology Program of Henan Province, China (No. 172102310614); Key scientific research project of higher education of Henan Province, China (No. 17A350012); Doctoral Scientific Research Foundation of Xinxiang Medical University (No. XYBSKYZZ201506) and National Undergraduate Innovative Training Program (No. 201710472029)

\* Corresponding author Tel: 0373-3029127, E-mail: jamesyangyun1@126.com

review, we summarized the structure and function of CD47 and its role in anti-tumor immune response. Moreover, we discussed the antagonists targeting CD47 to provide a new strategy for future drug development and clinical study. As a promising anti-tumor therapeutic target, more attentions should be paid to CD47, especially for its application in the treatment of cancers.

**Key words** CD47; CD47 antagonist; anti-tumor immune response; immune effector cells

1 CD47 的结构与功能

CD47 即整合素相关蛋白 ( integrin-associated protein, IAP), 表达于细胞表面, 属于免疫球蛋白超家族成员 (immunoglobulin superfamily, IgSF)。是一个 50 kD 的跨膜蛋白, 由细胞外的氨基末端类免疫球蛋白结构域、5 个高度疏水的跨膜部分和短的细胞质尾部组成<sup>[1, 2]</sup>。

CD47 是信号调节蛋白- $\alpha$  ( signal-regulatory protein  $\alpha$ , SIRP $\alpha$ ) 的配体。SIRP $\alpha$  是具有细胞外免疫球蛋白类似结构域的免疫球蛋白超家族跨膜受体。SIRP $\alpha$  在细胞质结构域中还含有一个酪氨酸的抑制基序 ( immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif, ITIM)。已知 SIRP- $\alpha$  在巨噬细胞、粒细胞、树突状细胞和神经细胞等骨髓细胞的早期造血干细胞以及内皮细胞中皆有表达<sup>[3, 4]</sup>。巨噬细胞表面的 SIRP $\alpha$  通过其 CDR 样环路结构与 CD47 相互作用结合, 进而导致 SIRP $\alpha$  的胞质内侧免疫受体酪氨酸抑制性基序 ITIMs 被磷酸化, 进一步招募磷酸酶 SHP-1 后向巨噬细胞发出“别吃我 ( Don ’ t eat me ) ” 的抑制性信号<sup>[5, 6]</sup>。

CD47 同时也是血小板反应蛋白-1 ( thrombospondin-1, TSP-1 ) 的受体。TSP-1 是同源三聚体的多结构域细胞外基质糖蛋白, 属于由已知结合细胞外基质成分和细胞表面受体的多种结构域组成的胞外分泌蛋白家族<sup>[7]</sup>。TSP-1 由血小板、单核细胞、巨噬细胞和多种非造血细胞类型分泌。TSP-1 与 CD47 结合, 阻止 cGMP 的合成及其靶分子-cGMP 依赖的蛋白激酶的活化, 进而抑制 NO 信号通路激活<sup>[8]</sup>。

2 CD47 与肿瘤的进展

2.1 CD47 与肿瘤的生长

CD47 对于肿瘤细胞生长和进展具有一定促进作用。CD47 在多种类型的肿瘤中过度表达, 包括急性髓细胞性白血病 ( acute myelogenous leukemia, AML)、非霍奇金淋巴瘤 ( non-Hodgkin ’ s lymphoma, NHL)、头颈鳞癌 ( head and neck squamous cell

carcinoma, HNSCC )、膀胱癌、乳腺癌和骨肉瘤等<sup>[9-14]</sup>。大量研究表明, 高表达 CD47 与急性髓细胞性白血病、非霍奇金淋巴瘤及乳腺癌等的预后不良相关<sup>[9, 11]</sup>。其原因之一是肿瘤细胞表面高度表达的 CD47 和免疫效应细胞表面的 SIRP- $\alpha$  结合, 会向免疫发出“别吃我”的抑制性信号, 进而保护它们免受巨噬细胞吞噬。因此, CD47 在肿瘤细胞表面的过表达有助于肿瘤细胞逃脱免疫细胞的监控, 其将成为一个抗肿瘤药物开发的新靶标。

2.2 CD47 与肿瘤的转移

肿瘤细胞表面的 CD47 与 SIRP- $\alpha$  的相互作用也促进肿瘤转移。研究表明, CD47 与 SIRP- $\alpha$  的结合对破骨细胞的形成至关重要, 而破骨细胞的激活有助于促进肿瘤细胞向骨转移<sup>[15-19]</sup>。另外, 破骨细胞的形成受 NO 浓度的影响; 低水平 NO 刺激破骨细胞形成, 而高水平 NO 则抑制其形成。CD47 和 TSP-1 的结合可抑制 NO 信号, 限制 NO 浓度维持在较低水平, 从而加快破骨细胞的形成和激活, 并导致促进肿瘤的骨转移<sup>[20]</sup>。最新研究显示, CD47 亦可通过激活下游肿瘤转移关键蛋白 Cdc42 分子而促进非小细胞肺癌的转移<sup>[21]</sup>。

2.3 CD47 与肿瘤复发

CD47 的表达对肿瘤复发亦有一定促进作用。肿瘤干细胞 ( cancer stem cells, CSCs ) 是具有干细胞特性的肿瘤细胞亚群<sup>[22]</sup>。迄今为止, 已从各种恶性肿瘤, 如急性粒细胞性白血病、卵巢癌、肝癌等中发现肿瘤干细胞的存在<sup>[23-25]</sup>。传统的抗肿瘤疗法 ( 如化疗和放射治疗等 ) 可以抑制肿瘤生长, 但不能根除肿瘤干细胞。肿瘤干细胞可自我更新并重新繁殖, 导致肿瘤复发。研究发现, CD47 在急性粒细胞白血病干细胞中高表达, 其表达水平被认为是识别白血病细胞的重要标志。通过体外研究及在 CD47 敲除的转基因小鼠中的研究结果表明, CD47 通过与 SIRP- $\alpha$  相互作用, 既而抑制巨噬细胞及 CD8<sup>+</sup> T 细胞的功能, 从而保护循环造血干细胞和白血病细胞免受免疫系统清除, 最终导致肿瘤的复发<sup>[26]</sup>。

基于 CD47 在肿瘤的生长、转移和复发中的作用, 以及 CD47/SIRP $\alpha$  和 CD47/TSP-1 信号通路在免

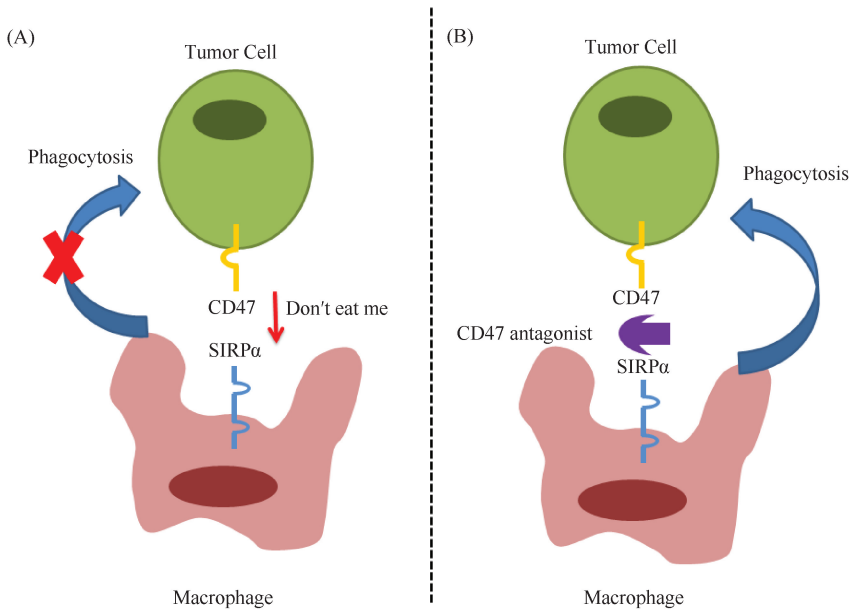
疫系统中的重要作用,CD47 有极大潜力成为抗肿瘤治疗的新靶点。

3 CD47 在抗肿瘤免疫反应中的作用

3.1 CD47 与巨噬细胞介导的免疫反应

巨噬细胞是人体固有的免疫系统的主要成员。巨噬细胞的职能是通过吞噬作用识别和清除外来的、受损的或老化的细胞,以保持内环境的稳定。巨噬细胞从不攻击正常细胞,其原因是正常细胞表面的 CD47 与 SIRPα(表达于巨噬细胞表面)结合,而传递一个负调节信号给巨噬细胞,以保护正常细胞

免受其吞噬。例如:通过与红细胞表面上的 CD47 相互作用,SIRPα 对吞噬作用进行负调节,以利于红细胞的存活<sup>[27]</sup>。然而,CD47 在淋巴瘤及实体肿瘤细胞表面的广泛表达,抑制巨噬细胞对肿瘤细胞的吞噬<sup>[1, 28, 29]</sup>(Fig. 1A)。这也导致在肿瘤患者体内,巨噬细胞因“失能”而无法清除杀灭肿瘤细胞。据此,开发以 CD47 为靶点的 CD47 拮抗剂(CD47 antagonist),可通过封闭 CD47 和 SIRPα 结合而激活巨噬细胞吞噬作用,增强抗肿瘤免疫反应<sup>[30]</sup>。因此,CD47 在固有免疫反应系统中发挥重要作用(Fig. 1)。



**Fig. 1 “Don’t eat me” phagocytosis inhibitory signal was mediated by CD47 and the mechanism of action of CD47 antagonist** (A) CD47/SIRPα interaction released the “Don’t eat me” signal; (B) CD47 antagonist blocked the “Don’t eat me” signal and activated the phagocytosis effects of macrophages

3.2 CD47 与 T 细胞介导的免疫反应

T 细胞在人体适应性免疫系统中发挥重要的作用。CD47 在 T 细胞介导的免疫应答中可触发多个反应<sup>[31-34]</sup>。SIRPα 与 CD47 的结合对树突状细胞诱导初始 T 细胞启动的调控具有重要意义<sup>[35]</sup>。CD47 和 SIRPα 相互作用影响 CD4<sup>+</sup>T 细胞的启动,进而减弱 CD4<sup>+</sup>T 细胞的相对数量。这从一个侧面说明,CD47/SIRPα 信号对免疫系统的功能有维持的作用<sup>[30]</sup>。另外,CD47 和 SIRPα 的识别也影响 CD8<sup>+</sup>T 细胞的活性。通过封闭 CD47 和 SIRPα 的联系,能促进 CD8<sup>+</sup>T 细胞的激活<sup>[36, 37]</sup>。T 细胞的程序性细胞死亡,在抑制由持续炎症反应引起的组织损伤中发挥重要作用。在参与消除这些激活的细胞的多种机制中,CD47/TSP-1 通路被认为是非常关键

的<sup>[38, 39]</sup>。CD47/TSP-1 通路还可通过产生调节性 T 细胞,以负向调控免疫应答<sup>[40, 41]</sup>。综上所述,CD47 可参与 T 细胞免疫应答的全过程,在一定条件下可促进或减弱 T 细胞的免疫反应。

4 CD47 拮抗剂在抗肿瘤免疫治疗中的应用

多数肿瘤患者中,巨噬细胞通常处于免疫抑制的“失能”状态。这与 CD47 分子在肿瘤细胞表面的广泛表达既而抑制巨噬细胞吞噬效应有关<sup>[11, 42]</sup>。因此,研究人员开发可激活巨噬细胞吞噬效应的 CD47 拮抗剂(CD47 antagonists)<sup>[43, 44]</sup>。CD47 拮抗剂通过封闭 CD47 和 SIRPα 结合而激活巨噬细胞的吞噬作用,增强抗肿瘤免疫反应(Fig. 1B)。CD47 拮抗剂包括靶向 CD47 的抗体和高亲和力 SIRPα 突

变体两种。研究表明,抗 CD47 抗体在恶性肿瘤中已经取得良好的疗效,如靶向 CD47 的单克隆抗体 mAb400,在体外和体内试验中均显示出对肝癌细胞生长的显著抑制效应<sup>[43]</sup>。在用于对乳腺癌、结肠癌等实体肿瘤治疗时,靶向 CD47 抗体也显示有效的抑瘤效果<sup>[45]</sup>。此外,抗 CD47 抗体还促进巨噬细胞对急性髓细胞白血病干细胞和膀胱肿瘤干细胞的吞噬作用<sup>[12, 26]</sup>。除此之外,工程化改造的高亲和力 SIRP $\alpha$  突变体,因具有对 CD47 更高的亲和力,且显示出对多种肿瘤的抑制效应,亦是一种极具潜力的 CD47 拮抗剂<sup>[46]</sup>。除了可激活巨噬细胞对肿瘤细胞的吞噬外,CD47 拮抗剂同样可激活特异性免疫应答,促使 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞对肿瘤细胞的清除。其具体机制是 DC 细胞通过 CD47 抗体和钙网蛋白的协同作用,吞噬肿瘤细胞,并提呈肿瘤相关抗原给 CD8<sup>+</sup> T 细胞,进而增强 T 细胞对肿瘤的特异性杀伤<sup>[47]</sup>。这也提示,以 CD47 为靶点的抑制剂,可能既可激活机体的固有免疫应答,亦可激活适应性免疫应答。

综上所述,CD47 拮抗剂具有 4 种效应机制:(1)能干扰 CD47 与 SIRP $\alpha$  的结合,而实现促进巨噬细胞对肿瘤细胞吞噬的效果。(2)抗 CD47 抗体可以通过依赖 Fc 段的效应,实现对肿瘤细胞的杀伤。如抗体依赖性细胞毒作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)和补体依赖性细胞毒作用(complement dependent cytotoxicity, CDC)。(3)可直接诱导肿瘤细胞凋亡。(4)可激活适应性免疫的 T 细胞免疫应答,促进对肿瘤细胞的免疫反应。

更值得关注的是,CD47 拮抗剂除单独使用具有显著抑瘤效果外,将其和靶向肿瘤细胞表面特异性抗原的抗体联合使用,也可发挥协同抑瘤效应。研究表明,抗 CD47 抗体和靶向 CD20 的利妥昔单抗(Rituximab, Rituxan<sup>®</sup>)联用,对清除非霍奇金淋巴瘤具有明显的协同效应<sup>[11]</sup>。研究也表明, SIRP $\alpha$  突变体与抗表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)单抗在体外实验中联合使用时,具有协同促吞噬效应,将有望协同杀伤肿瘤<sup>[46]</sup>。最新研究报导,将可激活适应性免疫系统的 PD-L1 抗体与可激活固有免疫系统的 CD47 抗体联合使用,将极大地促进抗肿瘤免疫反应,达到更强治疗效果<sup>[48]</sup>。

尽管 CD47 拮抗剂在抗肿瘤免疫反应中具有高效抑瘤效能,但在应用时经常出现“脱靶效应”问

题。也就是因 CD47 在正常红细胞表面的表达,导致 CD47 拮抗剂无法有效靶向肿瘤部位,且 CD47 拮抗剂结合正常红细胞后会导致短暂性贫血<sup>[49, 50]</sup>。这不仅影响药物的抗肿瘤效果,也造成对患者的毒副作用。本室通过构建靶向肿瘤表面抗原(EGFR、CD20 等)和 CD47 分子的双功能抗体药物,一方面有效降低药物对 CD47 分子的亲和力,从而减少对红细胞的结合和伤害;同时也增强免疫效应细胞对肿瘤细胞的靶向杀伤,将有望成为最新一代有潜力的抗肿瘤免疫抑制剂。

## 5 问题与展望

以 PD-1、PD-L1 及 CTLA-4 等为代表的免疫检查点(immune checkpoints),已经成为当今肿瘤免疫治疗领域的研究热点。以它们为靶点的免疫检查点抑制剂,也已被成功用于多种肿瘤的临床治疗中,显示了强有力的治疗效果。CD47 分子作为近年来被广泛研究的新型免疫检查点分子,在固有免疫和适应性免疫中都发挥重要作用。它不仅可以作为激活巨噬细胞对肿瘤细胞吞噬作用的药物靶点,也可以作为激活 T 细胞适应性免疫的靶分子,并可和其他靶点的抗体具有协同抑瘤效应。然而,CD47 分子在抗肿瘤免疫中承担的具体角色和相应的调控机制仍待进一步研究和完善,CD47 拮抗剂在使用过程中出现的副作用也应该进一步评估及寻求解决方案。

## 参考文献(References)

- [1] Brown EJ, Frazier WA. Integrin-associated protein (CD47) and its ligands[J]. Trends Cell Biol, 2001, **11**(3): 130-135
- [2] Okazawa H, Motegi S, Ohya N, *et al.* Negative regulation of phagocytosis in macrophages by the CD47-SHPS-1 system[J]. J Immunol, 2005, **174**(4): 2004-2011
- [3] van Beek EM, Cochrane F, Barclay AN, *et al.* Signal regulatory proteins in the immune system[J]. J Immunol, 2005, **175**(12): 7781-7787
- [4] Hagnerud S, Manna PP, Cella M, *et al.* Deficit of CD47 results in a defect of marginal zone dendritic cells, blunted immune response to particulate antigen and impairment of skin dendritic cell migration[J]. J Immunol, 2006, **176**(10): 5772-5778
- [5] Kharitonov A, Chen Z, Sures I, *et al.* A family of proteins that inhibit signalling through tyrosine kinase receptors [J]. Nature, 1997, **386**(6621): 181-186
- [6] Timms JF, Carlberg K, Gu H, *et al.* Identification of major binding proteins and substrates for the SH2-containing protein tyrosine phosphatase SHP-1 in macrophages[J]. Mol Cell Biol, 1998, **18**(7): 3838-3850
- [7] Bornstein P. Diversity of function is inherent in matricellular proteins: an appraisal of thrombospondin 1 [J]. J Cell Biol, 1995, **130**(3): 503-506
- [8] Oldenborg PA, Zheleznyak A, Fang YF, *et al.* Role of CD47 as a marker of self on red blood cells [J]. Science, 2000, **288**(5473): 2051-2054
- [9] Jaiswal S, Jamieson CH, Pang WW, *et al.* CD47 is upregulated on circulating hematopoietic stem cells and leukemia cells to



- avoid phagocytosis[J]. *Cell*, 2009, **138**(2): 271-285
- [10] Kim MJ, Lee JC, Lee JJ, *et al.* Association of CD47 with natural killer cell-mediated cytotoxicity of head-and-neck squamous cell carcinoma lines[J]. *Tumour Biol*, 2008, **29**(1): 28-34
- [11] Chao MP, Alizadeh AA, Tang C, *et al.* Anti-CD47 antibody synergizes with rituximab to promote phagocytosis and eradicate non-Hodgkin lymphoma[J]. *Cell*, 2010, **142**(5): 699-713
- [12] Chan KS, Espinosa I, Chao M, *et al.* Identification, molecular characterization, clinical prognosis, and therapeutic targeting of human bladder tumor-initiating cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, **106**(33): 14016-14021
- [13] Manna PP, Frazier WA. CD47 mediates killing of breast tumor cells via Gi-dependent inhibition of protein kinase A[J]. *Cancer Res*, 2004, **64**(3): 1026-1036
- [14] Xu JF, Pan XH, Zhang SJ, *et al.* CD47 blockade inhibits tumor progression human osteosarcoma in xenograft models [J]. *Oncotarget*, 2015, **6**(27): 23662-23670
- [15] Mundy GR. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities[J]. *Nat Rev Cancer*, 2002, **2**(8): 584-593
- [16] Kingsley LA, Fournier PG, Chirgwin JM, *et al.* Molecular biology of bone metastasis[J]. *Mol Cancer Ther*, 2007, **6**(10): 2609-2617
- [17] Kozlow W, Guise TA. Breast cancer metastasis to bone: mechanisms of osteolysis and implications for therapy [J]. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2005, **10**(2): 169-180
- [18] Vignery A. Macrophage fusion: the making of osteoclasts and giant cells[J]. *J Exp Med*, 2005, **202**(3): 337-340
- [19] Lundberg P, Koskinen C, Baldock PA, *et al.* Osteoclast formation is strongly reduced both in vivo and in vitro in the absence of CD47/SIRPalpha-interaction [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, **352**(2): 444-448
- [20] Uluckan O, Becker SN, Deng H, *et al.* CD47 regulates bone mass and tumor metastasis to bone[J]. *Cancer Res*, 2009, **69**(7): 3196-3204
- [21] Zhao H, Wang J, Kong X, *et al.* CD47 promotes tumor invasion and metastasis in non-small cell lung cancer [J]. *Sci Rep*, 2016, **6**: 29719
- [22] Visvader JE. Cells of origin in cancer[J]. *Nature*, 2011, **469**(7330): 314-322
- [23] Curley MD, Therrien VA, Cummings CL, *et al.* CD133 expression defines a tumor initiating cell population in primary human ovarian cancer[J]. *Stem Cells*, 2009, **27**(12): 2875-2883
- [24] Ma S, Chan KW, Hu L, *et al.* Identification and characterization of tumorigenic liver cancer stem/progenitor cells [J]. *Gastroenterology*, 2007, **132**(7): 2542-2556
- [25] Wang JC, Dick JE. Cancer stem cells: lessons from leukemia [J]. *Trends Cell Biol*, 2005, **15**(9): 494-501
- [26] Majeti R, Chao MP, Alizadeh AA, *et al.* CD47 is an adverse prognostic factor and therapeutic antibody target on human acute myeloid leukemia stem cells[J]. *Cell*, 2009, **138**(2): 286-299
- [27] Oldenborg PA, Gresham HD, Lindberg FP. CD47-signal regulatory protein alpha (SIRPalpha) regulates Fcgamma and complement receptor-mediated phagocytosis [J]. *J Exp Med*, 2001, **193**(7): 855-862
- [28] Piccione EC, Juarez S, Liu J, *et al.* A bispecific antibody targeting CD47 and CD20 selectively binds and eliminates dual antigen expressing lymphoma cells[J]. *MAbs*, 2015, **7**(5): 946-956
- [29] Kong F, Gao F, Li H, *et al.* CD47: a potential immunotherapy target for eliminating cancer cells[J]. *Clin Transl Oncol*, 2016, **18**(11): 1051-1055
- [30] Barclay AN, Van den Berg TK. The interaction between signal regulatory protein alpha (SIRPalpha) and CD47: structure, function, and therapeutic target[J]. *Annu Rev Immunol*, 2014, **32**: 25-50
- [31] Ticchioni M, Deckert M, Mary F, *et al.* Integrin-associated protein (CD47) is a comitogenic molecule on CD3-activated human T cells[J]. *J Immunol*, 1997, **158**(2): 677-684
- [32] Reinhold MI, Green JM, Lindberg FP, *et al.* Cell spreading distinguishes the mechanism of augmentation of T cell activation by integrin-associated protein/CD47 and CD28 [J]. *Int Immunol*, 1999, **11**(5): 707-718
- [33] Wacławicek M, Majdic O, Stulnig T, *et al.* T cell stimulation via CD47: agonistic and antagonistic effects of CD47 monoclonal antibody 1/1A4[J]. *J Immunol*, 1997, **159**(11): 5345-5354
- [34] Wilson KE, Li Z, Kara M, *et al.* Beta 1 integrin- and proteoglycan-mediated stimulation of T lymphoma cell adhesion and mitogen-activated protein kinase signaling by thrombospondin-1 and thrombospondin-1 peptides [J]. *J Immunol*, 1999, **163**(7): 3621-3628
- [35] Gorelik L, Flavell RA. Transforming growth factor-beta in T-cell biology[J]. *Nat Rev Immunol*, 2002, **2**(1): 46-53
- [36] Weiskopf K. Cancer immunotherapy targeting the CD47/SIRPalpha axis[J]. *Eur J Cancer*, 2017, **76**: 100-109
- [37] Tseng D, Volkmer JP, Willingham SB, *et al.* Anti-CD47 antibody-mediated phagocytosis of cancer by macrophages primes an effective antitumor T-cell response[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, **110**(27): 11103-11108
- [38] Pettersen RD, Hestdal K, Olafsen MK, *et al.* CD47 signals T cell death[J]. *J Immunol*, 1999, **162**(12): 7031-7040
- [39] Lamy L, Foussat A, Brown EJ, *et al.* Interactions between CD47 and thrombospondin reduce inflammation[J]. *J Immunol*, 2007, **178**(9): 5930-5939
- [40] Avicé MN, Rubio M, Sergerie M, *et al.* CD47 ligation selectively inhibits the development of human naive T cells into Th1 effectors[J]. *J Immunol*, 2000, **165**(8): 4624-4631
- [41] Bouguermouh S, Van VQ, Martel J, *et al.* CD47 expression on T cell is a self-control negative regulator of type 1 immune response [J]. *J Immunol*, 2008, **180**(12): 8073-8082
- [42] Willingham SB, Volkmer JP, Gentles AJ, *et al.* The CD47-signal regulatory protein alpha (SIRPa) interaction is a therapeutic target for human solid tumors[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, **109**(17): 6662-6667
- [43] Xiao Z, Chung H, Banan B, *et al.* Antibody mediated therapy targeting CD47 inhibits tumor progression of hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Lett*, 2015, **360**(2): 302-309
- [44] Petrova PS, Viller NN, Wong M, *et al.* TTI-621 (SIRPalphaFc): A CD47-blocking innate immune checkpoint inhibitor with broad antitumor activity and minimal erythrocyte binding[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, **23**(4): 1068-1079
- [45] Horrigan SK. Replication study: the CD47-signal regulatory protein alpha (SIRPa) interaction is a therapeutic target for human solid tumors[J]. *Elife*, 2017, **6**. doi: 10.7554/eLife.18173
- [46] Weiskopf K, Ring AM, Ho CC, *et al.* Engineered SIRPalpha variants as immunotherapeutic adjuvants to anticancer antibodies [J]. *Science*, 2013, **341**(6141): 88-91
- [47] Liu X, Pu Y, Cron K, *et al.* CD47 blockade triggers T cell-mediated destruction of immunogenic tumors [J]. *Nat Med*, 2015, **21**(10): 1209-1215
- [48] Sockolosky JT, Dougan M, Ingram JR, *et al.* Durable antitumor responses to CD47 blockade require adaptive immune stimulation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, **113**(19): E2646-2654
- [49] Soto-Pantoja DR, Kaur S, Roberts DD. CD47 signaling pathways controlling cellular differentiation and responses to stress [J]. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2015, **50**(3): 212-230
- [50] Piccione EC, Juarez S, Liu J, *et al.* A bispecific antibody targeting CD47 and CD20 selectively binds and eliminates dual antigen expressing lymphoma cells [J]. *MAbs*, 2015, **7**(5): 946-956