

靶向 CD47 治疗髓系肿瘤的相关进展*

沈一凡¹ 吴德沛¹ 徐杨¹

[摘要] CD47 作为“don't eat me”信号在髓系肿瘤表面表达上调,可与巨噬细胞上信号调节蛋白 α 相结合抑制巨噬细胞吞噬功能,在肿瘤细胞的免疫逃避中起作用。有研究表明,CD47 高表达与骨髓增生异常综合征的进展及急性髓系白血病的不良预后相关。CD47 作为固有免疫中备受瞩目的免疫检查点,靶向 CD47 治疗髓系肿瘤的多种药物目前已经进入临床试验阶段,有望成为治疗髓系肿瘤的强有力手段。

[关键词] CD47-SIRP α ;髓系肿瘤;免疫机制;CD47 特异性抗体;SIRP α 融合蛋白

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.09.017

[中图分类号] R733 **[文献标志码]** A

Advances in targeting CD47 in the treatment of myeloid malignancies

SHEN Yifan WU Depei XU Yang

(The First Affiliated Hospital of Soochow University, National Clinical Research Center for Hematologic Diseases, Jiangsu Institute of Hematology, Key Laboratory of Thrombosis and Hemostasis Under Ministry of Health, Institute of Blood and Marrow Transplantation, Soochow University, Suzhou, 215006, China)

Corresponding author: XU Yang, E-mail: Yangxu@suda.edu.cn

Summary As the "don't eat me" signal, CD47 is upregulated on the surface of myeloid malignancies and binds to signal regulatory protein alpha on macrophages to inhibit macrophage phagocytosis, and play a role in the immune evasion of malignancy cells. Studies have shown that high expression of CD47 is associated with the progression of myelodysplastic syndrome and poor prognosis in acute myeloid leukemia. CD47 is a high-profile immune checkpoint in innate immunity, and a variety of drugs targeting CD47 for the treatment of myeloid malignancies have entered the stage of clinical trial. Related drugs are expected to become a powerful means of treating myeloid malignancies.

Key words CD47-SIRP α ; myeloid malignancies; immune mechanism; CD47 specific antibody; SIRP α fusion protein

人类免疫系统包括固有免疫和适应性免疫对机体进行免疫监视,而肿瘤细胞可以通过多种免疫抑制机制逃避监视^[1]。CD47 是包括急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)和骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)的髓系肿瘤表面通用信号^[2-3],故 CD47 在髓系肿瘤免疫检查点治疗领域受到极大的关注,靶向 CD47 的药物有望成为治疗髓系肿瘤的又一强有力手段。本文就靶向 CD47 治疗髓系肿瘤综述如下。

1 CD47 及其配体结构以及介导的病理生理作用

CD47 又称整合素相关蛋白,是一种广泛存在

于正常细胞表面的跨膜糖蛋白,属于免疫球蛋白超家族,由 N 端的单个 IgV 样结构域、5 个跨膜的疏水片段及胞质侧的一个可变 C 段组成,可与血小板反应蛋白-1、整合素及信号调节蛋白 α (SIRP α) 相互作用^[4-5]。SIRP α 是表达于髓系细胞表面的质膜蛋白,胞内段为可与抑制性免疫受体酪氨酸抑制基序(ITIM)结合的酪氨酸残基,胞外段包括 1 个可与 CD47 结合的 NH₂ 末端 V 形结构域以及 1 个 C1 样 IgSF 结构域^[6]。

2000 年,Oldenberg 等^[7]最早证实 CD47 是细胞表面重要的“self”标志。肿瘤细胞表面的 CD47 作为“don't eat me”信号上调,与巨噬细胞上的 SIRP α 结合抑制巨噬细胞的吞噬作用。CD47-SIRP α 轴通过激活吞噬突触处的酪氨酸磷酸化酶,引起下游 ITIM 酪氨酸的磷酸化,随后酪氨酸磷酸酯酶 1/2 蛋白被募集并激活,使肌球蛋白去磷酸化

*基金项目:国家重点研发计划(No:2019YFC0840604)

¹苏州大学附属第一医院,国家血液系统疾病临床医学研究中心,江苏省血液研究所,卫生部血栓与止血重点实验室,苏州大学造血干细胞移植研究所(江苏苏州,215006)

通信作者:徐杨, E-mail: Yangxu@suda.edu.cn

而被抑制,最终抑制吞噬^[6,8]。SIRP α 同样在树突状细胞(DC)表面表达,CD47 与之结合抑制 DC 中还原型辅酶 II (NADPH)氧化酶 NOX2,导致 DC 中的肿瘤细胞线粒体 DNA 被酸化的吞噬体降解,这阻断了 cGAS-cGAMP-STING 通路。DC 对肿瘤细胞线粒体 DNA 的感知被阻断而抑制 I 型干扰素分泌,这进一步在适应性免疫水平导致肿瘤细胞的免疫逃避^[9]。

2 CD47 在髓系肿瘤中作为吞噬检查点的作用

肿瘤细胞逃避固有免疫本质上是促吞噬信号和抗吞噬信号的失衡^[7]。正常细胞生钙网蛋白表达微乎其微,而当正常细胞恶变为肿瘤细胞时,钙网蛋白作为“eat me”信号从内质网转移至细胞表面,与巨噬细胞表面的低密度脂蛋白相关蛋白结合促进肿瘤细胞被吞噬^[10]。CD47 作为抗吞噬的保护机制上调表达中和钙网蛋白介导的促吞噬作用,最终避免肿瘤细胞被吞噬^[7]。当阻断 CD47 恢复了钙网蛋白介导的促吞噬信号,这为治疗 CD47 高表达髓系肿瘤提供了新思路及依据。

2.1 AML

早在 1998 年有研究通过组织微阵列分析发现了在白血病 *Fas^{lpr/lpr} × hMRP8BCL-2* 小鼠中 CD47 过表达^[11]。王颖超等^[12]在含有 CD47 单克隆抗体的培养液中将白血病干细胞(LSCs)与小鼠巨噬细胞共培养,发现巨噬细胞对 LSCs 的吞噬能力明显增加,且在小鼠实验中发现 CD47 单抗联合阿糖胞苷的疗效较阿糖胞苷单药好。并且 Traver 等^[11]研究表明,CD47 单克隆抗体可以抑制高表达 CD47 的 AML LSCs 植入并在小鼠体内靶向 LSCs^[2]。LSCs 的免疫逃避由 CD47 抑制吞噬作用介导,AML 复发可能与此相关^[13]。

有研究通过流式细胞分析技术证明初诊 AML 患者 LSCs 与骨髓正常造血干细胞及多能祖细胞相比高表达 CD47,同时发现在初诊 AML 患者中 CD47 mRNA 表达量与细胞表面 CD47 水平呈正相关。在 FLT3-ITD 阴性的正常核型 AML 队列中发现,CD47 高表达预示着成人 AML 患者更短的无病生存期和总生存期。

2.2 MDS

MDS 作为一种高风险向 AML 转化的异质性髓系肿瘤性疾病,与健康对照比较 CD47 高表达(11.31 倍 vs 2.2 倍),并且 CD47 表达水平与骨髓增生异常综合征修订的国际预后积分系统(IPSS-R)相关(低危 15.7%,中危 \leq 3.5 分 41.3%,中危 $>$ 3.5 分 53.9%和高危 67.6%)^[3]。Dong 等^[14]从 MDS LSCs(CD34⁺CD38⁻)层面进行比较,根据 IPSS/WPSS 分为低危组(IPSS \leq 1)和高危组(IPSS $>$ 1),发现低危组 CD47⁺ LSCs 比例(70.2% \pm 28.3%)明显高于低危组(53.7% \pm 21.5%)及健康

对照(50.4% \pm 27.9%)。

同时有研究表明,CD47 表达与异常的甲基化状态相关,这可能导致 CD47 在 MDS 和 AML 中的表达差异,低危 MDS 向高危 MDS 甚至 AML 转化可能与之相关^[15]。

3 阻断 CD47-SIRP α 通路相关药物在髓系肿瘤中的应用

基于髓系肿瘤 CD47 高表达及 CD47 可能为预后不良的生物标志,靶向 CD47 免疫治疗极具潜力,而最常见的治疗相关不良反应为贫血。正常红细胞随着衰老,细胞表面 CD47 逐渐丢失,衰老红细胞在脾的网状内膜系统被清除。当阻断 CD47 进行抗肿瘤治疗时,红细胞提早被吞噬清除而导致贫血^[16]。并且 CD47 在正常造血干细胞和祖细胞,故其他不良反应还包括血小板减少等^[17]。

目前靶向 CD47 的药物可以分为靶向 CD47 特异性抗体、SIRP α 融合蛋白以及小分子药物三类。多种来自国内外的髓系肿瘤治疗的相关药物已进入临床试验阶段。

3.1 靶向 CD47 单克隆抗体

靶向 CD47 单克隆抗体作为最早阻断该通路的药物,与人 CD47 具有高度亲和力,CD47 可与之直接结合从而阻断与 SIRP α 的结合,导致 CD47-SIRP α 通路的阻断^[16]。

3.1.1 Magrolimab (Hu5F9-G4) Magrolimab (Hu5F9-G4)是人源化 IgG4 抗 CD47 单克隆抗体,以 IgG4 为支架,通过抗体依赖的细胞介导的吞噬作用杀伤肿瘤细胞^[18]。Magrolimab 在临床中采用了改良的初始-维持剂量给药方案管理贫血^[19]。早期暴露于低初始剂量所致的轻度贫血使网织红细胞代偿性增生,使机体对高维持剂量具有更好的耐受性^[18]。Sallman 等^[20]报道的关于 Hu5F9-G4 的初始阶段 1b 期试验(NCT03248479)结果中,Hu5F9-G4 单药治疗组纳入了 10 例复发/难治髓系肿瘤患者(4 例 MDS,6 例 AML),最后仅 1 例(10%)获得形态学无白血病状态。Hu5F9-G4 单药疗效不尽如人意,提升 CD47 单抗的临床疗效成为又一个问题。Magrolimab 抑制抗吞噬信号,增强促吞噬信号成为了解决单药疗效不佳的另一个思路^[16]。细胞毒性药物通过影响真核翻译起始因子 2 亚基 α 的磷酸化而促进钙网蛋白的暴露^[21]。在 magrolimab 联合阿扎胞苷(AZA)的 1b 期临床研究(NCT03248479)中,MDS 和 AML 患者的客观缓解率分别为 100%和 69%,其中 93%和 50%达完全缓解(CR)/形态学完全缓解而血细胞计数未完全恢复(CRi)。因治疗相关不良反应而停止治疗的患者仅 1 例(2%)。在伴有 TP53 突变的 8 例复发/难治患者中,6 例 AML 患者中 5 例达 CR/CRi,2 例 MDS 患者均获得 CR^[22]。2022 年 1 月

25日吉利德宣布了美国食品药品监督管理局(FDA)因可疑意外严重不良反应叫停了magrolimab+AZA的临床研究。此次监管的叫停意味着此类药物的安全性仍有待进一步探究。

3.1.2 IBI188 IBI188是重组全人源IgG4单克隆抗体,其对细胞表面过表达的CD47的亲合力与Hu5F9-G4相似。临床前研究中体内外试验都显示出对肿瘤细胞的促吞噬作用,在AML异种移植模型中显示出剂量依赖效应,而联合AZA后抗肿瘤能力显著提升^[23]。2020年癌症治疗免疫学会(SITC)公布了IBI188在晚期肿瘤和淋巴瘤1a期剂量爬坡的临床试验(NCT03763149)相关数据,分为0.1~30.0 mg/kg QW七个剂量组,均未发现剂量限制性毒性(DLT),治疗相关不良反应大部分为1~2级,贫血发生率为15%,均在可控范围内。目前IBI188+AZA联合应用于复发/难治AML(NCT04485052)或初诊高危MDS(NCT04485065)的临床试验正在招募中。

3.1.3 AK117 AK117作为新一代人源化IgG4 CD47抗体无需以较低启动剂量预防贫血。1a期剂量爬坡临床试验(NCT04349969)结果显示,在最高20 mg/kg QW剂量下15例纳入试验的患者均未发现≥3级不良反应,除1例患者在10 mg/kg QW下出现2级贫血及1级血小板减少外,未发现其他血液学不良反应,且仅1例因疾病进展而中止试验^[24]。目前AK117+AZA治疗高危MDS(NCT04900350)或AML(NCT04980885)的1/2期临床试验正在招募中。

3.1.4 TJC4 TJC4可与CD47独特表位结合且具有红细胞保护特性,与红细胞和血小板的结合可忽略。在人源AML细胞异种移植小鼠模型中,TJC4的应用可以有效抑制肿瘤的生长并且延长总生存期。TJC4治疗复发/难治AML和MDS的1/2a期临床试验(NCT04202003)的初步结果显示,在最大剂量达10 mg/kg QW下,5例AML患者中发生血小板减少和红细胞抗体阳性分别为2例,无剂量中断且未发生严重不良反应或死亡。在10 mg/kg QW的情况下尚未发生DLT并且未达到最大耐受剂量,该剂量爬坡试验将继续开展^[25]。目前更进一步TJC4联合AZA及维奈克拉治疗AML和MDS的1期临床试验也正在进行中(NCT04912063)。

3.2 靶向CD47的双特异性抗体

单克隆抗体有时并不能完全消除肿瘤细胞获得CR,并且会显示出对健康组织的on-target毒性。为了精准抗体的选择性以获得更佳疗效及减少不良反应的发生,CD47的双靶向抗体可能具有广泛的临床前景。PD-L1广泛表达于髓系肿瘤细胞表面,故在髓系肿瘤T细胞免疫检查点治疗中

为瞩目靶点。CD47作为固有免疫检查点,协同PD-L1介导肿瘤的免疫逃避,同时靶向CD47-SIRP α 及PD-1/PD-L1的双特异性抗体桥接固有和适应性免疫,是一种具有潜力的髓系肿瘤免疫治疗新策略^[26]。

IBI322是“1+2”CD47/PD-L1双靶向双特异性抗体,其对PD-L1和CD47分别表现出中等亲合力。这种“不平衡”设计可优先结合表达PD-L1的肿瘤细胞。IBI322比常规CD47单抗以更高选择性阻断CD47⁺PD-L1⁺肿瘤上的CD47,同时在激活固有免疫和适应性免疫中具有潜在的协同作用。在CD47⁺PD-L1⁺肿瘤细胞异种移植小鼠的临床前实验中发现,IBI322相较于CD47单抗抗肿瘤摄取能力更强而健康组织对其摄取较低^[27]。IBI322联合AZA或单药治疗复发/难治髓系肿瘤等血液恶性肿瘤的1期临床试验完成注册或正在招募中(NCT05148442、NCT04795128)。

3.3 SIRP α 融合蛋白(SIRP α Fc)

3.3.1 TTI-621 TTI-621是由人SIRP α 的N端V结构域和人IgG1的Fc区组成的全人源重组融合蛋白。SIRP α 的N端V结构域与CD47结合,而IgG1Fc尾参与激活巨噬细胞上的Fc γ 受体,这在抗肿瘤活性方面发挥重要的作用。在临床前研究中,TTI-621刺激巨噬细胞吞噬作用,抑制AML异种植入物的生长,且极少与人红细胞结合^[28]。在美国梅奥医学中心2016—2018年1期临床试验(NCT02663518)中,共纳入164例患者,包括髓系肿瘤及淋系肿瘤等。在AML及MDS患者中,单药缓解率低。安全性方面,131例(80%)患者发生不良反应,包括血小板减少(20%)、贫血(9%)、中性粒细胞减少(9%)和白细胞减少(4%),≥3级不良反应发生率为37%,致命性不良反应均与治疗不相关^[29]。在髓系肿瘤方面,TTI-621单药或联合治疗的疗效及安全性有待进一步验证。

3.3.2 TTI-622 TTI-622是一种含有IgG4Fc尾的可溶性SIRP α -Fc重组融合蛋白,临床前研究发现不与人红细胞结合可能不会导致贫血。1a期临床试验(NCT03530683)初步结果显示,48%的患者发生不良反应,且大多为1~2级。5例患者在最大给药剂量8 mg/kg下,1例发生4级血小板减少,为唯一发生的DLT,且在输注血小板后好转^[30]。该临床试验联合治疗组中TTI-622+AZA治疗初诊TP53突变的AML及TTI-622+AZA+维奈克拉治疗不适合诱导化疗的初诊TP53野生型AML将继续进行。

3.3.3 ALX148 ALX148由高亲和CD47的SIRP α 的D1结构域和人免疫球蛋白无活性Fc区组成,惰性Fc区可以减轻凝血及贫血方面的不良反应^[31]。临床前研究发现ALX148不仅可以促进

巨噬细胞吞噬作用,还可导致 T 细胞功能增强、促炎细胞因子产生及肿瘤微环境中抑制性细胞数量减少,从而促进适应性免疫的抗肿瘤作用^[32]。Kim 等^[33] 2019 年报道了 ALX148 联合利妥昔单抗治疗非霍奇金淋巴瘤的 1 期临床研究(NCT03013218),该研究纳入 20 例复发/难治患者,其中 50% 利妥昔单抗难治,客观缓解率为 35% (6/17),未观察到 DLT。目前 ALX148+维奈克拉+AZA 针对治疗复发/难治或初诊 AML(NCT04755244)及高危 MDS(NCT04417517)的 1/2 期临床试验均在招募阶段。

4 总结

CD47 是近年来引人注目的固有免疫检查点,对于 CD47-SIRP α 通路介导免疫逃避机制的充分认识有助于给血液系统髓系肿瘤提供相关免疫治疗策略。抑制 CD47 导致的贫血通过给药剂量策略调整和药物改良等有所改善。但不管单药或联合治疗,疗效的改善和不良反应的消除仍是该靶点药物发展的关键点。期待未来有更多的研究,使得对靶点机制有更深入的理解,从而让更多的患者从中受益。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- 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.
- 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.
- Rinaldi CR, Boasman K, Simmonds M, et al. Abstract 7557: Expression of CD47 and CALR in myeloproliferative neoplasms and myelodysplastic syndrome: potential new therapeutical targets [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 38(15):7557.
- 朱孔黎, 王艳萍, 宋海燕. CD47 分子在抗肿瘤免疫中的应用 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2020, 39(6):335-341.
- 王艳煜, 赵维莅. 靶向清除白血病干细胞的研究进展 [J]. *临床血液学杂志*, 2013, 26(5):343-337.
- Feng MY, Jiang W, Kim BYS, et al. Phagocytosis checkpoints as new targets for cancer immunotherapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19(10):568-586.
- 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.
- Logtenberg MEW, Scheeren FA, Schumacher TN. The CD47-SIRP α immune checkpoint [J]. *Immunity*, 2020, 52(5):742-752.
- Xu MM, Pu Y, Han DL, et al. Dendritic cells but not macrophages sense tumor mitochondrial DNA for cross-priming through Signal Regulatory Protein α signaling [J]. *Immunity*, 2017, 47:363-373.
- Feng MY, Chen JY, Weissman-Tsukamoto R, et al. Macrophages eat cancer cells using their own calreticulin as a guide: roles of TLR and Btk [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(7):2145-2150.
- Traver D, Akashi K, Weissman IL, et al. Mice defective in two apoptosis pathways in the myeloid lineage develop acute myeloblastic leukemia [J]. *Immunity*, 1998, 9(1):47-57.
- 王颖超, 冯磊, 殷楚云, 等. 抗 CD47 抗体联合阿糖胞苷靶向治疗 NOD/SCID 小鼠单核细胞白血病的研究 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2013, 15(7):577-582.
- Tahk S, Vick B, Hiller B, et al. SIRP α -CD123 fusion antibodies targeting CD123 in conjunction with CD47 blockade enhance the clearance of AML-initiating cells [J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1):155.
- Dong XF, Hu Y, Han Y, et al. Phagocytosis checkpoints on hematopoietic stem cells in patients with myelodysplastic syndromes [J]. *Asia Pac J Clin Onco*, 2021, 18(2):119-128.
- Yan X, Lai BB, Zhou XY, et al. The Differential Expression of CD47 may be Related to the Pathogenesis From Myelodysplastic Syndromes to Acute Myeloid Leukemia [J]. *Front Oncol*, 2022, 12:872999.
- Chao MP, Takimoto CH, Feng DD, et al. Therapeutic targeting of the macrophage immune checkpoint CD47 in myeloid malignancies [J]. *Front Oncol*, 2020, 9:1380.
- Liu Y, Bewersdorf JP, Stah M, et al. Immunotherapy in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes: The dawn of a new era? [J]. *Blood Rev*, 2019, 34:67-83.
- Jiang HJ, Fu R, Wang HQ, et al. CD47 is expressed abnormally on hematopoietic cells in myelodysplastic syndrome [J]. *Leuk Res*, 2013, 37(8):907-910.
- Advani R, Flinn I, Popplewell L, et al. CD47 blockade by Hu5F9-G4 and rituximab in non-Hodgkin's lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(18):1711-1721.
- Sallman DA, Donnellan WB, Asch AS, et al. Abstract 7009: the first-in-class anti-CD47 antibody Hu5F9-G4 is active and well tolerated alone or with azacitidine in AML and MDS patients: Initial phase 1b results [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15):7009.
- Obeid M, Panaretakis T, Tesniere A, et al. Leveraging the Immune System during Chemotherapy: Moving Calreticulin to the Cell Surface Converts Apoptotic Death from "Silent" to Immunogenic [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(17):7941-7944.
- Sallman DA, Asch AS, Al Malki MM, et al. Abstract 569: the first-in-class anti-CD47 antibody magrolimab (5F9) in combination with azacitidine is effective in MDS and AML patients: ongoing phase 1b results [J]. *Blood*, 2019, 134:569.

- [23] Ni HQ, Cao L, Wu ZH, et al. Combined strategies for effective cancer immunotherapy with a novel anti-CD47 monoclonal antibody[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2022, 71(2):353-363.
- [24] Gan HK, Coward J, Misleng ARA, et al. Abstract 2630: safety of AK117, an anti-CD47 monoclonal antibody, in patients with advanced or metastatic solid tumors in a phase I study[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15):2630.
- [25] Qi JY, Li J, Jiang B, et al. Abstract: A Phase I/IIa Study of Lemzoparlimab, a Monoclonal Antibody Targeting CD47, in Patients with Relapsed and/or Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML) and Myelodysplastic Syndrome (MDS): Initial Phase I Results [J]. *Blood*, 2020, 136:30-31.
- [26] 高向往, 梁可莹, 梅圣圣, 等. 联合靶向免疫检查点 CD47 与 PDL1 的抗肿瘤研究进展[J]. *中国细胞生物学学报*, 2021, 43(4):896-904.
- [27] Wang Y, Ni HQ, Zhou SX, et al. Tumor-selective blockade of CD47 signaling with a CD47/PD-L1 bispecific antibody for enhanced anti-tumor activity and limited toxicity [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2021, 70(2):365-376.
- [28] Petrova PS, Viller NN, Wong M, et al. TTI-621 (SIRPαFc): a CD47-blocking innate immune checkpoint inhibitor with broad antitumor activity and minimal erythrocyte binding[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(4):1068-1079.
- [29] Ansell SM, Maris MB, Lesokhin AM, et al. Phase I study of the CD47 blocker TTI-621 in patients with relapsed or refractory hematologic malignancies [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(8):2190-2199.
- [30] Patel K, Ramchandren R, Maris M, et al. Investigational CD47-blocker TTI-622 shows single-agent activity in patients with advanced relapsed or refractory lymphoma: update from the ongoing first-in-human dose escalation study[J]. *Blood*, 2020, 136:46-47.
- [31] Kim TY, Yoon MS, Hustinx H, et al. Assessing and mitigating the interference of ALX148, a novel CD47 blocking agent, in pretransfusion compatibility testing [J]. *Transfusion*, 2020, 60(10):2399-2407.
- [32] Kauder SE, Kuo TC, Harrabi O, et al. ALX148 blocks CD47 and enhances innate and adaptive antitumor immunity with a favorable safety profile[J]. *PLoS One*, 2018, 13(8):e0201832.
- [33] Kim TM, Lakhani N, Gainor J, et al. Abstract 4180: a phase 1 study of ALX148, a CD47 blocker, in combination with rituximab in patients with non-Hodgkin lymphoma[J]. *Blood*, 2019, 134(1):4180.

(收稿日期:2022-03-13)

(本文编辑:师菲)

(上接第 688 页)

- [19] Kalakonda N, Maerevoet M, Cavallo F, et al. Selinexor in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (SADAL): a single-arm, multinational, multicentre, open-label, phase 2 trial [J]. *Lancet Haematol*, 2020, 7(7):e511-e522.
- [20] Corno C, Stucchi S, De Cesare M, et al. FoxO-1 contributes to the efficacy of the combination of the XPO1 inhibitor selinexor and cisplatin in ovarian carcinoma preclinical models [J]. *Biochem Pharmacol*, 2018, 147:93-103.
- [21] Azmi A, Khan HY, Muqbil I, et al. Preclinical Assessment with Clinical Validation of Selinexor with Gemcitabine and Nab-Paclitaxel for the Treatment of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 26(6):1338-1348.
- [22] Maerevoet M, Casasnovas O, Cartron G, et al. Selinexor in Combination with R-GDP for Patients with Relapsed/Refractory B-Cell Lymphoma: Results of the Selinda Phase Ib Lysa Study [C]. 2021 Dec. Presented at: 63rd ASH Annual Meeting and Exposition. Poster 1411.
- [23] Lee ST, Pinto A, Yimer H, et al. A Phase 2/3, Multi-center Randomized Study of Rituximab-Gemcitabine-Dexamethasone-Platinum (R-GDP) with or without Selinexor in Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (RR DLBCL) [C]. 2021 Dec. Presented at: 63rd ASH Annual Meeting and Exposition. Poster 1420.

(收稿日期:2022-06-01)

(本文编辑:师菲)