

Immunothérapie anti-SIRP α /CD47 en oncologie

Anti-SIRP α /CD47 immunotherapy in oncology

Vanessa Gauttier
Bérangère Vasseur
Bernard Vanhove^a
Nicolas Poirier^a

OSE Immunotherapeutics
22, boulevard Benoni Goullin
44200 Nantes
France

<vanessa.gauttier@ose-immuno.com>
<berangere.vasseur@ose-immuno.com>
<bernard.vanhove@ose-immuno.com>
<nicolas.poirier@ose-immuno.com>

Remerciements et autres mentions :

Financement : Projet MDScan : INCa- DGOS_9978 et projet EffiCLIN : P5PC EffiCLIN (BPI France).

Liens d'intérêts : VG, BVan et NP sont actionnaires d'OSE Immunotherapeutics, une compagnie développant un antagoniste de SIRP α . BVan, NP, BVan et VG sont des employés d'OSE Immunotherapeutics.

^aCes auteurs ont contribué de manière équivalente à cet article.

Tirés à part : N. Poirier

RÉSUMÉ

Le succès des traitements d'immunothérapie ciblant des points de contrôle de l'immunité adaptative, en particulier exprimés par des lymphocytes T (PD-1, PD-L1, CTLA-4), a permis l'émergence et l'utilisation en routine clinique de nouveaux traitements chez les patients atteints de cancer au stade avancé. Bien que ces nouveaux traitements aient montré des résultats d'efficacité impressionnants chez certains groupes de patients, la majorité de ces patients restent non-répondeurs à long terme et l'efficacité est variable voire absente selon le type de tumeur. Les cellules de l'immunité innée, en particulier les cellules myéloïdes, ont aussi un rôle primordial dans notre système immunitaire et leur accumulation en périphérie et/ou dans la tumeur a été identifiée comme un des mécanismes immunologiques importants de résistance aux traitements. SIRP α est un point de contrôle des cellules myéloïdes identifié initialement comme régulant la phagocytose des macrophages et la présentation d'antigènes par les cellules dendritiques. Les cellules myéloïdes suppressives (TAM/MDSC) exprimant SIRP α jouent un rôle crucial dans l'immunosuppression du micro-environnement tumoral inhibant la réactivité antitumorale des cellules T et des cellules NK. La surexpression du ligand de SIRP α , CD47, par les cellules tumorales est corrélée à un mauvais pronostic clinique. Cet article reprend les principales connaissances fondamentales de la biologie de l'interaction SIRP α /CD47 et décrit les diverses stratégies thérapeutiques en cours de développement clinique pour bloquer cet axe inhibiteur en oncologie.

● **Mots clés** : immunothérapie ; cellules dendritiques ; macrophages ; CD47 ; SIRP α .

ABSTRACT

The success of immunotherapeutic treatments targeting checkpoints of adaptive immunity, particularly on T-cells (PD-1, PD-L1, CTLA-4), has led to the emergence and routine clinical use of new treatments in patients with advanced-stage cancers. Although impressive results have been reported for these new treatments in some patients, most patients remain non-responders and effectiveness is variable or even absent depending on the tumour type. The innate immune cells, especially myeloid cells, also play a key role in our immune system and their accumulation in the periphery and/or into the tumour has been identified as one of the most important immunological mechanisms for treatment resistance. SIRP α is a checkpoint for myeloid cells, initially identified as a negative regulator of macrophage phagocytosis and antigen cross-presentation by dendritic cells. The suppressive myeloid cells (TAM/MDSC) expressing SIRP α have an important role in the immunosuppression of the tumoural microenvironment by inhibiting the antitumoral effect of T cells and NK cells. Overexpression of the SIRP α ligand, CD47, by tumour cells is correlated with a poor clinical outcome. This article summarises the fundamental knowledge around the biology of SIRP α /CD47 interaction and describes the various therapeutic

Pour citer cet article : Gauttier V, Vasseur B, Vanhove B, Poirier N. Immunothérapie anti-SIRP α /CD47 en oncologie. *Innov Ther Oncol* 2018 ; 4 : 229-234. doi : 10.1684/ito.2018.0139

strategies which are currently in clinical development to block this inhibitor pathway in oncology.

● **Key words:** immunotherapy; dendritic cells; macrophages; CD47; SIRP α .

L'immunothérapie seule ou en association a aujourd'hui révolutionné la pratique médicale en oncologie et s'inscrit comme un traitement de référence dans de nombreuses pathologies, y compris à des stades précoces en oncologie. L'efficacité clinique des anticorps inhibiteurs de points de contrôle (IPC) des lymphocytes T, notamment la voie PD-1/PD-L1 et CTLA-4, a participé à cet essor. Cependant, ces immunothérapies ciblant les points de contrôle des lymphocytes T ne sont efficaces sur le long terme que chez environ 10 à 30 % des patients selon les types de tumeurs [1]. De nouvelles stratégies thérapeutiques d'association ainsi qu'une meilleure sélection des patients restent nécessaires pour améliorer la prise en charge des patients atteints d'un cancer avancé.

Le double jeu du système immunitaire dans le contrôle tumoral : immunité innée et immunité adaptative

Alors que le système immunitaire constitue une arme redoutable dans la prévention et l'élimination des tumeurs, il peut également jouer un rôle prépondérant dans le développement tumoral. En effet, l'inflammation chronique participe aux processus de néoplasie et de croissance tumorale ou encore dans la survenue, la dissémination et/ou l'implantation de métastases [2, 3]. Ces caractéristiques sont essentiellement attribuées aux cellules immunitaires myéloïdes, notamment les macrophages de la tumeur appelés TAM (*tumor-associated macrophages*), et aux cellules myéloïdes suppressives (MDSC) qui participent à la suppression des cellules effectrices cytotoxiques et préparent la niche métastatique [4, 5]. La tumeur est capable d'exprimer ou de sécréter un certain nombre de molécules visant à modifier le micro-environnement en attirant les cellules immunitaires immunosuppressives et/ou pro-tumorales, comme les lymphocytes T régulateurs, ainsi que les cellules myéloïdes « inhibitrices », comme les TAM et les MDSC [6, 7]. La présence de TAM, et plus spécifiquement de macrophages de type M2, au sein de la tumeur est généralement corrélée à un mauvais pronostic de survie [8-10]. En effet, le niveau de polarisation de ces cellules myéloïdes en cellules pro-inflammatoires ou à l'inverse pro-tumorales est corrélé avec la survie globale [11-13], notamment par la capacité des macrophages à phagocyter les cellules tumorales et par la capacité des cellules dendritiques à présenter efficacement des antigènes tumoraux aux lymphocytes T renforçant le rôle antitumoral des lymphocytes T cytotoxiques.

Dans cette interaction macrophages - cellules tumorales, la voie de signalisation SIRP α /CD47 communément

appelée signal « *Don't eat-me* » constitue un point de contrôle central de l'immunité innée. Cette voie d'évasion est souvent utilisée par les cellules tumorales surexprimant à leur surface CD47 pour échapper à la reconnaissance du système inné et ainsi échapper à leur phagocytose par les macrophages [14].

L'axe SIRP α /CD47 : point de contrôle central de l'immunité innée

CD47 est une molécule membranaire ubiquitaire exprimée par toutes les cellules de l'organisme qui induit un signal « *Don't eat-me* » chez les cellules myéloïdes qui expriment son principal ligand SIRP α . CD47 a de nombreux autres ligands autres que SIRP α , comme SIRP γ , des intégrines, le récepteur 2 du VEGF (*vascular endothelial growth factor*), la thrombospondine-1 (TSP-1), ainsi que le CD36 [15]. SIRP α , qui est exprimé principalement par les cellules myéloïdes, est une molécule inhibitrice avec un domaine intracellulaire de signalisation présentant un motif ITIM inhibiteur (*immuno receptor tyrosin-based inhibitory motif*) comme le PD-1 du lymphocyte T. Le premier rôle physiologique de l'interaction de CD47 avec SIRP α a été montré en 2000 sur des globules rouges [16] et a permis d'identifier pour la première fois la présence de mécanismes de reconnaissance directe du soi par le système immunitaire inné. Cette expérience a montré que les globules rouges, lorsqu'ils vieillissent, perdent l'expression de CD47, ce qui entraîne leur élimination par phagocytose par les macrophages. Cette étude a conclu au rôle inhibiteur de SIRP α sur la phagocytose effectuée par les macrophages et donc à son rôle protecteur sur les autres cellules de l'organisme qui expriment CD47.

Partant du postulat que bloquer la liaison SIRP α /CD47 pourrait avoir un effet sur la phagocytose des cellules tumorales par les macrophages, cette même équipe a testé un anticorps anti-CD47 dans différents modèles précliniques comprenant le cancer colorectal, mammaire et ovarien [17]. Ils ont décrit un effet antitumoral sur la tumeur primaire et inhibiteur de la présence de métastases quand l'axe SIRP α /CD47 était bloqué avec un anticorps monoclonal ciblant le CD47.

Mécanisme d'action de l'inhibition de l'axe SIRP α /CD47

Un des mécanismes principaux de l'échappement tumoral lié à la surexpression de CD47 par la tumeur est son interaction avec SIRP α sur les cellules myéloïdes qui induit la phosphorylation du domaine ITIM de SIRP α et, par

conséquent, le recrutement des phosphatases SHP-1 et SHP-2 qui, selon la cellule myéloïde impliquée, induiront divers effets biologiques [18]:

- l'activation de la signalisation de SIRP α entraîne une inhibition de la restructuration du cytosquelette d'actine et de la contraction de la myosine. Il en résulte une inhibition de la motilité des cellules myéloïdes [17, 19, 20] ;
- l'activation de SIRP α régule négativement la voie cGAS/STING qui joue un rôle important dans la présentation croisée d'antigènes et donc régule l'activation de la réponse immunitaire antitumorale adaptative [18, 21]. De plus, la cellule dendritique, qui est la cellule présentatrice d'antigènes la plus efficace, voit ses capacités d'absorption, de transformation, et de présentation croisée fortement diminuées lorsque SIRP α est engagé [22].

Toutes ces fonctions mènent au contrôle de l'immuno-génicité de la tumeur.

Ces données ont conduit à l'élaboration de candidats médicaments chez l'homme ciblant cette voie de deux façons : soit par des antagonistes ciblant CD47 (le plus souvent exprimé par les cellules de l'organisme et les cellules tumorales), soit par des antagonistes ciblant SIRP α (le plus souvent exprimé par les cellules myéloïdes). OSE Immunotherapeutics développe un anticorps monoclonal humanisé (BI765063/OSE-172) antagoniste de SIRP α et ciblant sélectivement SIRP α en préservant SIRP γ .

Le **tableau 1** résume les principaux candidats médicaments ciblant la voie SIRP α /CD47.

Premières données cliniques de l'inhibition de l'axe SIRP α /CD47

Agents ciblant CD47

Les agents ciblant CD47, anticorps anti-CD47 ou protéine recombinante SIRP α -Fc, ont montré un effet antitumoral dans plusieurs modèles précliniques de cancer [23-27]. Certains agents montrent clairement que cet effet antitumoral est lié à une augmentation de la phagocytose des cellules tumorales par les macrophages (immunité innée), associée dans la plupart des cas à une augmentation de l'activité antitumorale des cellules T (immunité

adaptative) dans des modèles de xénotreffes de tumeur chez la souris.

Les premiers essais cliniques chez l'homme des molécules ciblant CD47 sont en cours et les résultats préliminaires ont montré une toxicité hématologique avec un risque d'anémie et de thrombopénie fréquentes et parfois limitantes. Une anémie a été rapportée dans 9 % des cas avec TTI-621 et entre 32 et 39 % des cas avec Hu5F9-G4 [28, 29]. L'explication physiologique de cet effet indésirable est la conséquence de l'arrêt du signal inhibiteur de la phagocytose sur les macrophages qui peuvent alors éliminer les globules rouges opsonisés par un anticorps anti-CD47 qui apporte un signal positif « *Eat-me* » de phagocytose lorsque la molécule médicament comporte une IgG1 (**figure 1**). Ce risque d'anémie a été minimisé avec Hu5F9-G4 en utilisant une immunoglobuline de type 4 qui limite le signal « *Eat-me* », en complément d'un schéma d'administration particulier chez l'homme, débutant avec une faible dose initiale induisant une anémie modérée et réversible avant d'introduire des doses thérapeutiques. De plus, la molécule TTI-621 a été conçue pour avoir une affinité préférentielle au CD47 aggloméré, c'est-à-dire se présentant sous forme d'amas de molécules de CD47 à la surface des cellules, ce qui n'est pas le cas sur les globules rouges, diminuant par conséquent le risque de leur élimination et donc *in fine* de l'anémie [23].

Les autres effets indésirables fréquemment rapportés ont été des réactions liées à la perfusion, des céphalées, de la fatigue, des frissons, de la fièvre et des nausées [28, 29]. La plupart de ces effets indésirables étaient minimes à modérés et facilement gérés. Les effets indésirables les plus fréquents avec ALX-148 ont été la fatigue et les céphalées.

Les données préliminaires d'efficacité ont montré un taux de réponse objective de 50 % avec l'association Hu5F9-G4 et du rituximab (anticorps anti-CD20 déplétant) chez 22 patients atteints d'un lymphome non hodgkinien réfractaire et deux réponses partielles (cancer de l'ovaire) avec Hu5F9-G4 en monothérapie chez 58 patients atteints de tumeurs solides avancées. Les études de phase I/II continuent à évaluer ces agents en monothérapie ou en association.

Ces premières données cliniques révèlent par ailleurs que cibler le CD47 en oncologie peut empêcher d'autres

Tableau 1. Agents bloquant la voie SIRP α /CD47 en essai clinique (clinicaltrials.gov).
Table 1. Agents that block the SIRP α /CD47 pathway in clinical trials (clinicaltrials.gov).

Agent	Format	Société	Cible
TTI-621	SIRP α -Fc (hlgG1)	Trillium	CD47
Hu5F9-G4	Anti-CD47 (hlgG4)	Forty Seven	CD47
ALX148	SIRP α -Fc (hlgG4)	Alexo Therapeutics	CD47
CC-90002	Anti-CD47 (hlgG)	Celgene	CD47
SRF231	Anti-CD47 (hlgG4)	Surface Oncology	CD47
OSE-172/BI-765063	Anti-SIRP α (hlgG4)	OSE Immunotherapeutics	SIRP α

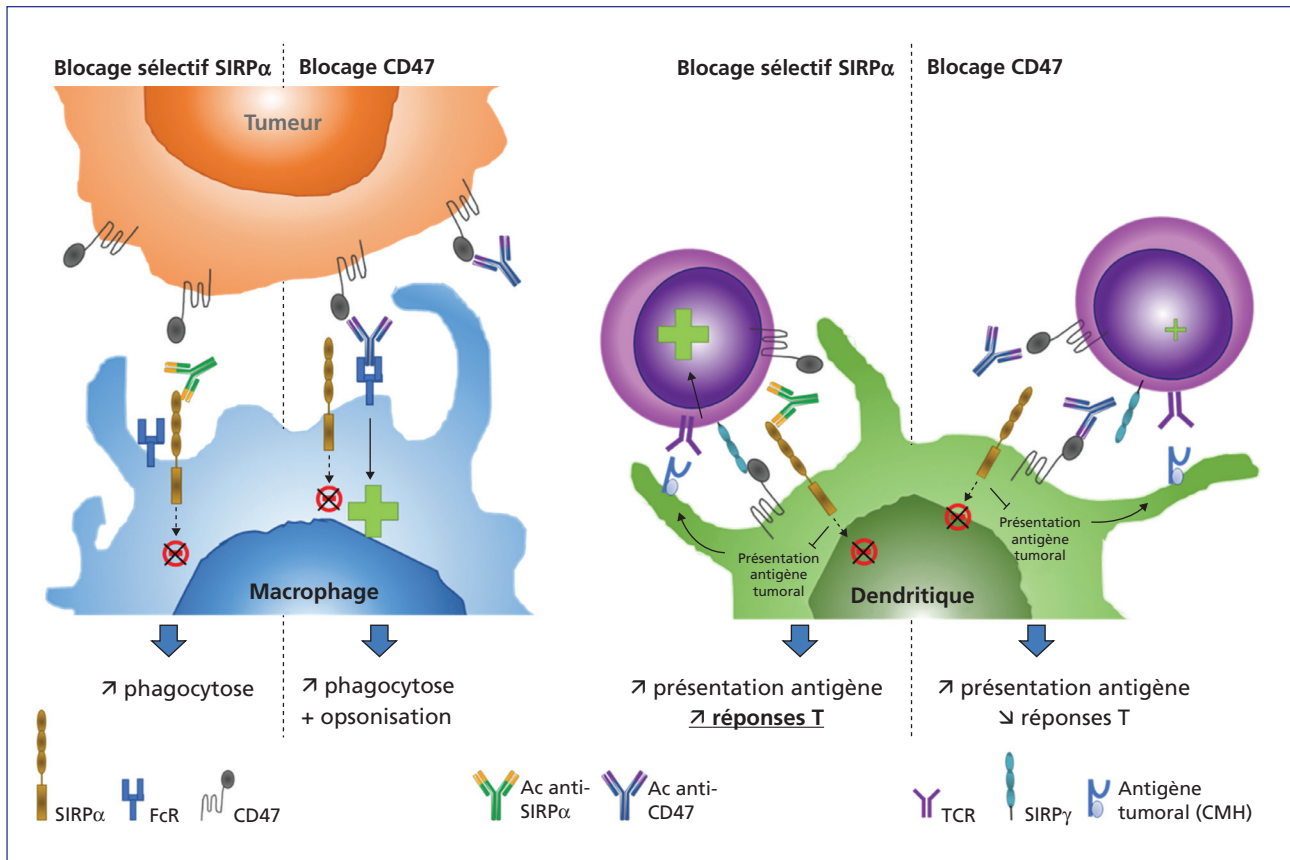


Figure 1. Effets biologiques des agents bloquant la voie SIRP α /CD47 sur la phagocytose et l'activation des lymphocytes T.
Figure 1. Biological effects of agents that block the SIRP α /CD47 pathway on phagocytosis and activation of T-lymphocytes.

processus physiologiques. En effet, le CD47 a de nombreux ligands et cibler cette molécule empêche bien d'autres interactions, comme par exemple l'interaction avec l'intégrine $\beta 3$ sur les neutrophiles qui joue un rôle dans leur migration, ce qui se traduit par des infections bactériennes persistantes chez la souris déficiente en CD47 [30]. TSP-1 est un autre ligand de CD47 qui joue un rôle dans le processus de migration/adhésion des lymphocytes T. Bloquer la liaison à TSP-1 sur le lymphocyte T pourrait donc conduire à un défaut de motilité [31]. Enfin, CD47 se lie également à SIRP γ ; c'est un nouveau membre de la famille SIRP apparu au cours de l'évolution chez les primates, et par conséquent il est présent chez l'homme mais n'est pas retrouvé chez les rongeurs. À l'inverse de SIRP α , exprimé par les cellules myéloïdes, SIRP γ est exprimé par les lymphocytes T et joue un rôle significatif dans la transmigration des lymphocytes T à travers l'endothélium [32]. Piccio *et al.* ont montré que l'interaction de SIRP γ avec le CD47 des cellules présentatrices d'antigènes était nécessaire pour l'activation du lymphocyte T [33], suggérant un rôle important de cette interaction dans la génération d'une réponse immunitaire adaptative. Cela implique que bloquer CD47 chez l'homme pourrait avoir des effets délétères qui ne sont

pas liés à l'inhibition du rôle négatif de SIRP α sur la phagocytose ou la présentation d'antigènes par les cellules dendritiques, mais bien à l'inhibition de ligands alternatifs de CD47 comme SIRP γ .

Agents ciblant SIRP α

Bloquer sélectivement l'interaction SIRP α /CD47 en ciblant directement et spécifiquement SIRP α apparaît être une stratégie alternative et plus restrictive. De fait, nous avons montré une efficacité préclinique du blocage de SIRP α à l'aide d'anticorps spécifiques du SIRP α murin dans plusieurs modèles orthotopiques de cancer, à savoir le cancer du sein, le mésothéliome, le cancer du pancréas ainsi que le mélanome en monothérapie [34]. Dans des modèles plus dépendants d'une réponse adaptative médiée par les lymphocytes T tels qu'un modèle orthotopique de carcinome hépatocellulaire (CHC), un modèle de mésothéliome ou encore de cancer colorectal, nous avons observé un effet thérapeutique synergique des anticorps anti-SIRP α de souris avec un anticorps bloquant la voie PD-1/PD-L1. Cet effet synergique a été attribué à la levée d'inhibition des lymphocytes T *via* le blocage de PD-1, l'infiltration au cœur de la tumeur par les

lymphocytes T qui en étaient exclus, ainsi que l'augmentation de la présentation croisée d'antigènes lorsque SIRP α est bloqué. Ce dernier mécanisme de présentation d'antigène augmenté en bloquant l'axe SIRP α /CD47 chez la souris n'est observé chez l'homme que lorsque l'on bloque sélectivement SIRP α . En effet, lorsque SIRP γ (exprimé uniquement chez l'homme et non présent chez les rongeurs) ou CD47 sont bloqués, l'activation des lymphocytes T antitumoraux est bloquée, alors que chez la souris qui n'exprime pas SIRP γ , le blocage de CD47 n'inhibe pas la prolifération des lymphocytes T [35]. Le rôle de la voie SIRP γ /CD47 dans l'activation lymphocytaire est donc important, spécifiquement chez l'homme (figure 1). Un autre mécanisme d'action des anticorps inhibant sélectivement SIRP α a été récemment identifié. Il s'agit de la forte induction par les cellules myéloïdes, principalement des macrophages, de facteurs chimiotactiques pour les lymphocytes T. Dans des modèles murins, cette induction entraîne l'infiltration par des cellules T des sites inflammatoires et en particulier des tumeurs, qui passent donc du stade « tiède » (infiltrées par des cellules myéloïdes) au stade « chaud » (infiltrées par des cellules myéloïdes et par des cellules T) [34].

D'autres équipes ont également montré l'effet d'anticorps ciblant SIRP α murin dans les réponses antitumorales [36, 37]. À l'inverse des anti-CD47 qui opsonisent la tumeur, conférant ainsi un signal « *Eat-me* » (figure 1), les diverses données obtenues chez le rongeur ou chez l'homme par ces auteurs indiquent qu'un anti-SIRP α permet de lever le frein de la phagocytose, signal « *Don't Eat-me* », sans cependant induire directement de signal de phagocytose « *Eat-me* ». En combinaison avec des anticorps cytotoxiques ciblant des antigènes tumoraux, apportant le signal « *Eat-me* », tels que le rituximab [38] ou le trastuzumab [39], le blocage de SIRP α potentialise l'activité de phagocytose inhibée par l'expression tumorale de CD47.

Enfin, bloquer sélectivement l'interaction SIRP α /CD47 en ciblant directement et spécifiquement SIRP α n'a montré aucune toxicité hématologique chez le rongeur, contrairement au blocage de CD47 comme décrit précédemment [38, 39]. De plus, dans une souris SIRP α déficiente génétiquement modifiée, aucune anémie n'a été reportée, contrairement à la souris déficiente en CD47 [40, 41].

Conclusion et perspectives

L'ensemble de ces données montre que le ciblage de la voie SIRP α /CD47, à l'aide de molécules antagonistes, est une nouvelle stratégie thérapeutique bloquant de manière effective cette voie clé de l'immunité innée en inhibant les points de contrôle des cellules myéloïdes.

Cibler directement CD47, surexprimé par les cellules tumorales, induit la phagocytose des cellules tumorales par les macrophages, mais cette stratégie semble également favoriser l'élimination de certaines cellules du soi comme les globules rouges et les plaquettes.

À l'inverse, le blocage sélectif de SIRP α exprimé par les cellules myéloïdes en épargnant les autres ligands de CD47, y compris SIRP γ exprimé par les lymphocytes T, promeut la présentation croisée des antigènes tumoraux aux lymphocytes T par les cellules dendritiques sans compromettre l'activation et la migration de ces lymphocytes T effecteurs.

Le système immunitaire sert généralement de frein à la formation de tumeurs. PD-L1 est un ligand clé exprimé par les cellules tumorales induisant un signal « *Don't find-me* » via son récepteur PD-1 exprimé par les lymphocytes T, tandis que CD47 est un ligand ubiquitaire exprimé aussi par les cellules tumorales induisant un signal « *Don't eat-me* » via son récepteur SIRP α exprimé par les macrophages et les autres cellules myéloïdes. Ces deux molécules d'évasion tumorale, PD-L1, point de contrôle clé de l'immunité adaptative, et CD47, point de contrôle clé de l'immunité innée, sont souvent surexprimées sur les tumeurs humaines. Ainsi, la synergie d'un double ciblage de ces deux voies majeures de l'immunité PD-1/PD-L1 et SIRP α /CD47 devrait augmenter l'effet antitumoral avec des réponses plus durables et diminuer le risque d'échappement thérapeutique.

Des études cliniques dans plusieurs indications sont en cours avec différents inhibiteurs de CD47 ou de SIRP α , seuls ou en association. Ces essais permettront de déterminer leur intérêt thérapeutique particulier, notamment si les différences fondamentales dans le mécanisme d'action des deux stratégies anti-SIRP α et anti-CD47 se traduisent par des profils de tolérance et/ou d'efficacité multiples suivant les situations cliniques et les combinaisons thérapeutiques explorées.

RÉFÉRENCES

1. Pitt JM, Vétizou M, Daillère R, et al. Resistance mechanisms to immune-checkpoint blockade in cancer: tumor-intrinsic and -extrinsic factors. *Immunity* 2016 ; 44 : 1255-69.
2. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol* 2002 ; 3 : 991-8.
3. Berraondo P, Minute L, Ajona D, Corrales L, Melero I, Pio R. Innate immune mediators in cancer: between defense and resistance. *Immunol Rev* 2016 ; 274 : 290-306.
4. Talmadge JE, Gabrilovich DI. History of myeloid-derived suppressor cells. *Nat Rev Cancer* 2013 ; 13 : 739-52.
5. Murdoch C, Muthana M, Coffelt SB, Lewis CE. The role of myeloid cells in the promotion of tumour angiogenesis. *Nat Rev Cancer* 2008 ; 8 : 618-31.
6. Kumar V, Patel S, Tcyganov E, Gabrilovich DI. The nature of myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment. *Trends Immunol* 2016 ; 37 : 208-20.
7. Petitprez F, Sun CM, Lacroix L, Sautès-Fridman C, de Reyniès A, Fridman WH. Quantitative analyses of the tumor microenvironment composition and orientation in the era of precision medicine. *Front Oncol* 2018 ; 8 : 390.
8. Fridman WH, Zitvogel L, Sautès-Fridman C, Kroemer G. The immune contexture in cancer prognosis and treatment. *Nat Rev Clin Oncol* 2017 ; 14 : 717-34.
9. Zhang S, Ma X, Zhu C, Liu L, Wang G, Yuan X. The role of myeloid-derived suppressor cells in patients with solid tumors: a meta-analysis. *PLoS One* 2016 ; 11 : e0164514.
10. Zhang QW, Liu L, Gong CY, et al. Prognostic significance of tumor-associated macrophages in solid tumor: a meta-analysis of the literature. *PLoS One* 2012 ; 7 : e50946.

11. Jackute, Zemaitis M, Pranys D, et al. Distribution of M1 and M2 macrophages in tumor islets and stroma in relation to prognosis of non-small cell lung cancer. *BMC Immunol* 2018 ; 19 : 3.
12. Yuan X, Zhang J, Li D, et al. Prognostic significance of tumor-associated macrophages in ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2017 ; 147 : 181-7.
13. Pantano F, Berti P, Guida FM, et al. The role of macrophages polarization in predicting prognosis of radically resected gastric cancer patients. *J Cell Mol Med* 2013 ; 17 : 1415-21.
14. Weiskopf K, Weissman IL. Macrophages are critical effectors of antibody therapies for cancer. *mAbs* 2015 ; 7 : 303-10.
15. Brown EJ, Frazier WA. Integrin-associated protein (CD47) and its ligands.. *Trends Cell Biol* 2001 ; 11 : 130-5.
16. Oldenborg PA, Zheleznyak A, Fang YF, Lagenaar CF, Gresham HD, Lindberg FP. Role of CD47 as a marker of self on red blood cells. *Science* 2000 ; 288 : 2051-4.
17. Willingham SB, Volkmer JP, Gentles AJ, et al. The CD47-signal regulatory protein alpha (SIRPα) interaction is a therapeutic target for human solid tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012 ; 109 : 6662-7.
18. Xu MM, Pu Y, Han D, et al. Dendritic cells but not macrophages sense tumor mitochondrial DNA for cross-priming through signal regulatory protein α signaling. *Immunity* 2017 ; 47 : 363-73.
19. Tsai RK, Discher DE. Inhibition of 'self' engulfment through deactivation of myosin-II at the phagocytic synapse between human cells. *J Cell Biol* 2008 ; 180 : 989-1003.
20. Sosale NG, Rouhiparkouhi T, Bradshaw AM, Dimova R, Lipowsky R, Discher DE. Cell rigidity and shape override CD47's 'self'-signaling in phagocytosis by hyperactivating myosin-II. *Blood* 2015 ; 125 : 542-52.
21. Woo SR, Rouhiparkouhi T, Bradshaw AM, Dimova R, Lipowsky R, Discher DE. STING-dependent cytosolic DNA sensing mediates innate immune recognition of immunogenic tumors. *Immunity* 2014 ; 41 : 830-42.
22. Liu X, Pu Y, Cron K, et al. CD47 blockade triggers T cell-mediated destruction of immunogenic tumors. *Nat Med* 2015 ; 21 : 1209-15.
23. 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. *Clin Cancer Res* 2017 ; 23 : 1068-79.
24. Liu J, Wang L, Zhao F, et al. Pre-clinical development of a humanized anti-CD47 antibody with anti-cancer therapeutic potential. *PLoS One* 2015 ; 10 : e0137345.
25. Kauder SE, Kuo TC, Harrabi O, et al. ALX148 blocks CD47 and enhances innate and adaptive antitumor immunity with a favorable safety profile. *PLoS One* 2018 ; 13 : e0201832.
26. Zheng B, Wong P, Yang W, et al. CC-90002 (anti-CD47 antibody) *in vivo* anti-tumor activity is associated with an increase in M1-polarized macrophages. *Cancer Res* 2017; 77(13 Suppl): Abstract 2009.
27. Holland PM, Normant A, Adam A, et al. CD47 monoclonal antibody SRF231 is a potent inducer of macrophage-mediated tumor cell phagocytosis and reduces tumor burden in murine models of hematologic malignancies. *Blood* 2016 ; 128 : 1843.
28. Advani RH, Flinn I, Popplewell L, et al. Activity and tolerability of the first-in-class anti-CD47 antibody Hu5F9-G4 with rituximab tolerated in relapsed/refractory non-Hodgkin lymphoma: Initial phase 1b/2 results. *J Clin Oncol* 2018 ; 36 : 7504.
29. Sikic BI, Narayanan S, Colevas DA, et al. A first-in-human, first-in-class phase I trial of the anti-CD47 antibody Hu5F9-G4 in patients with advanced cancers. *J Clin Oncol* 2016 ; 34 : 3019.
30. Lindberg FP, Bullard DC, Caver TE, Gresham HD, Beaudet AL, Brown EJ. Decreased resistance to bacterial infection and granulocyte defects in IAP-deficient mice. *Science* 1996 ; 274 : 795-8.
31. Bergström SE, Bergdahl E, Sundqvist KG. A cytokine-controlled mechanism for integrated regulation of T-lymphocyte motility, adhesion and activation. *Immunology* 2013 ; 140 : 441-55.
32. Stefanidakis M, Newton G, Lee WY, Parkos CA, Luscinskas FW. Endothelial CD47 interaction with SIRPγ is required for human T-cell transendothelial migration under shear flow conditions *in vitro*. *Blood* 2008 ; 112 : 1280-9.
33. Piccio L, Vermi W, Boles KS, et al. Adhesion of human T cells to antigen-presenting cells through SIRPβ2-CD47 interaction costimulates T-cell proliferation. *Blood* 2005 ; 105 : 2421-7.
34. Durand J, Gauttier V, Morello A, Pengam S, Vanhove B, Poirier N. SIRPα inhibition monotherapy leads to dramatic change in solid tumor microenvironment and prevents metastasis development. *Cancer Res* 2018 ; 78 (13 Suppl) : 1753.
35. Gauttier V, Pengam S, Durand J, et al. Selective SIRPα blockade potentiates dendritic cell antigen cross-presentation and triggers memory T-cell antitumor responses. *Cancer Res* 2018 ; 78 : 1684.
36. Liu Q, Wen W, Tang L, et al. Inhibition of SIRPα in dendritic cells potentiates potent antitumor immunity. *Oncoimmunology* 2016 ; 5 : e1183850.
37. Yanagita T, Murata Y, Tanaka D, et al. Anti-SIRPα antibodies as a potential new tool for cancer immunotherapy. *JCI Insight* 2017 ; 2 : e89140.
38. Ring NG, Herndler-Brandstetter D, Weiskopf K, et al. Anti-SIRPα antibody immunotherapy enhances neutrophil and macrophage antitumor activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017 ; 114 : E10578-85.
39. Murata Y, Saito Y, Kotani T, Matozaki T. CD47-signal regulatory protein α signaling system and its application to cancer immunotherapy. *Cancer Sci* 2018 ; 109 : 2349-57.
40. Okazawa H, Motegi S, Ohyama N, et al. Negative regulation of phagocytosis in macrophages by the CD47-SHPS-1 system. *J Immunol* 2005 ; 174 : 2004-11.
41. Oldenborg PA, Gresham HD, Chen Y, Izui S, Lindberg FP. Lethal autoimmune hemolytic anemia in CD47-deficient nonobese diabetic (NOD) mice. *Blood* 2002 ; 99 : 3500-4.