

肿瘤防治研究

Cancer Research on Prevention and Treatment

SLAMF7-SLAMF7信号通路在肿瘤进展中的作用及相关机制

王园园, 查勇, 张思宇

引用本文:

王园园, 查勇, 张思宇. SLAMF7-SLAMF7信号通路在肿瘤进展中的作用及相关机制[J]. 肿瘤防治研究, 2020, 47(04): 313-316.

WANG Yuanyuan, ZHA Yong, ZHANG Siyu. Role and Mechanism of SLAMF7-SLAMF7 Signaling Pathway in Tumor Progression[J]. Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu, 2020, 47(04): 313-316.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2020.19.1205>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

复发难治性多发性骨髓瘤治疗的现状与挑战

Current Status and Challenges in Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma

肿瘤防治研究. 2019, 46(09): 759-765 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.19.0871>

TAK-242对人多发性骨髓瘤细胞增殖及凋亡的影响

Effect of TAK-242 on Proliferation and Apoptosis of Human Multiple Myeloma Cells

肿瘤防治研究. 2019, 46(04): 322-326 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.1743>

T淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白-3在肿瘤免疫中的研究进展

Advances of T cell Immunoglobulin Mucin-3 in Tumor Immunity

肿瘤防治研究. 2017, 44(10): 701-705 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.17.0233>

青少年颅骨孤立性浆细胞瘤1例报道

One Case of Solitary Plasmacytoma of Skull Bone with Teenagers

肿瘤防治研究. 2017, 44(1): 79-80 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.01.017>

CD20+多发性骨髓瘤的临床特点和治疗研究

Clinical Characteristics and Treatment of Multiple Myeloma with Positive Expression of CD20

肿瘤防治研究. 2017, 44(1): 34-37 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.01.007>



杂志官网



微信公众号

SLAMF7-SLAMF7信号通路在肿瘤进展中的作用及相关机制

王园园, 查勇, 张思宇

Role and Mechanism of SLAMF7-SLAMF7 Signaling Pathway in Tumor Progression

WANG Yuanyuan, ZHA Yong, ZHANG Siyu

Department of Abdominal Surgery, The Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650000, China

Corresponding Author: ZHA Yong, E-mail: zhayong888@sina.com

Abstract: The signaling lymphocytes activating molecule factor 7 (SLAMF7) is not only expressed on the surface of some malignant tumor cells, but also widely expressed in immune cells, including natural killer cells, CD4⁺T cells, CD8⁺T cells, B cells, dendritic cells (DCs) and monocytes/macrophages. It can regulate the biological behavior of tumor cells as well as immune cells and contribute to anti-tumor effects of immune cells in tumor microenvironment. Herein, we review the functional role of SLAMF7 in regulating immune cells to suppress tumor progression.

Key words: SLAMF7; Immune regulation; Multiple myeloma; Elotuzumab

摘要: 信号淋巴细胞激活分子成员7 (SLAMF7) 不仅表达于多种肿瘤细胞表面, 也表达于众多免疫细胞中, 如自然杀伤细胞、CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞、B细胞、树突状细胞、单核/巨噬细胞等, 并参与调控肿瘤微环境中肿瘤细胞及免疫细胞的增殖、黏附、生长及分化, 最终影响着免疫细胞的抗肿瘤作用。本文将对SLAMF7调控免疫细胞抑制肿瘤细胞功能的研究现状进行综述。

关键词: SLAMF7; 免疫调控; 多发性骨髓瘤; 埃罗妥珠单抗

中图分类号: R730.2

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

信号淋巴细胞激活分子成员7 (signaling lymphocytes activating molecule factor 7, SLAMF7) 是一种相对分子量为66 kDa的跨膜蛋白受体, 属免疫球蛋白超家族成员。其分子结构包括胞外区、跨膜区和胞内区三个部分。其中, 胞内区带有富含酪氨酸的免疫受体转换基序 (ITSMs; T-V/I-Y-x-x-V/I)^[1] 内含两个保守酪氨酸Y281和Y261, 分别参与SLAMF7的激活和抑制信号通路^[2]。SLAMF7蛋白可分为两种主要亚型: SLAMF7-Long型和SLAMF7-Short型。研究发现, 免疫细胞和肿瘤细胞主要表达SLAMF7-Long型。最初研究发现, SLAMF7受体为自然杀伤细胞 (natural killer cells, NK cells) 上的激活性受体, 参与调节NK细胞对靶细胞的裂解功能^[3]。后续研究发现, 正常情况

下, SLAMF7蛋白在人类多种免疫细胞上也呈低水平表达, 如部分激活的T、B细胞亚群, 树突状细胞、单核/巨噬细胞、浆细胞等^[2,4-5]。研究证实, 97%的多发性骨髓瘤患者SLAMF7表达水平显著上调^[6]。在进展性多发性骨髓瘤中, SLAMF7基因频繁扩增^[7]。不仅如此, SLAMF7单克隆抗体——埃罗妥珠单抗 (Elotuzumab) 治疗多发性骨髓瘤能诱导肿瘤微环境中表达SLAMF7的NK细胞、单核/巨噬细胞参与多发性骨髓瘤的抗肿瘤免疫过程, 其中NK细胞通过直接激活细胞裂解毒性作用和抗体依赖性细胞介导细胞毒性 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC) 作用, 单核/巨噬细胞通过抗体依赖性胞内吞噬 (antibody-dependent cellular phagocytosis, ADCP) 作用^[8-9]。并且SLAMF7阳性表达的免疫细胞通过彼此之间的相互作用能产生积极的抗肿瘤作用。此外, SLAMF7蛋白在其他肿瘤组织中表达也呈现不同变化, 如: 和正常细胞相比, 浆细胞性淋巴瘤 (plasma blastic lymphoma, PBL) 细胞SLAMF7表达上调; 和正常组织相比, 结直肠癌组织SLAMF7表达下调^[10]。本文将对SLAMF7在调控免疫细胞抑制肿瘤细胞功能方面的研究现状进行综述, 以期

收稿日期: 2019-09-25; 修回日期: 2020-02-25

作者单位: 650000 昆明, 昆明医科大学第三附属医院腹部外科

通信作者: 查勇 (1975-), 男, 博士, 主任医师, 主要从事腹部肿瘤外科的基础和临床研究, E-mail: zhayong888@sina.com

作者简介: 王园园 (1995-), 女, 硕士在读, 主要从事腹部肿瘤的基础及临床研究

为后续探讨SLAMF7蛋白在肿瘤免疫过程中的作用和机制提供参考。

1 SLAMF7的功能

1.1 参与诱导激活NK细胞的细胞毒性作用和ADCC作用

NK细胞来源于骨髓,通过自然杀伤细胞毒性和ADCC作用在固有免疫应答的抗肿瘤、抗感染过程中发挥着重要作用^[11-12]。NK细胞表面受体众多,可划分为三个家族受体:NCR家族受体(如:NKp46、NKp44等)、KIR家族受体(如:DNAM-1、TRAIL等)和SLAM家族受体(如:SLAMF4、SLAMF7等)^[12]。如前所述,SLAMF7在人体多种免疫细胞呈持续性低水平表达,包括NK细胞、CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞、部分B细胞、巨噬细胞、树突状细胞等。但是,SLAMF7在NK细胞中的表达水平高于其他免疫细胞,并且持续表达于NK细胞的发育全程^[3]。研究发现,Blimp-1/PRDM1基因能够与SLAMF7基因启动子结合,正性调控NK细胞SLAMF7的转录水平^[13-14]。

EAT-2 (Ewing's sarcoma-associated transcript-2) 蛋白表达于DC细胞、NK细胞、巨噬细胞等多种固有免疫细胞,具有促进DC细胞成熟、单核细胞吞噬作用等功能,对人类固有免疫系统的调节起着积极作用^[15]。SLAMF7受体诱导激活NK细胞需要EAT-2的参与^[8]。在人类NK细胞,EAT-2能募集Src激酶来诱导SLAMF7胞内区ITSM结构发生酪氨酸磷酸化,进而调控SLAMF7下游的PCL γ 1、PLC γ 2和PI3K通路,激活NK细胞对靶细胞的细胞裂解毒性^[7,11]。NK细胞之间或NK细胞与靶细胞之间的SLAMF7-SLAMF7受体-配体结合能通过调控PI3K和PLC γ 1、PLC γ 2信号通路,诱导激活NK细胞发挥细胞毒性作用,促进IFN- γ 的产生。在邻近NK细胞之间的SLAMF7受体-配体结合的同时,MHC-I类抑制受体与邻近NK细胞的结合,能保证在SLAMF7诱导激活NK细胞毒性过程中,NK细胞之间不互相杀伤。在外周血中,根据NK细胞表面CD56的荧光强度,NK细胞被分为两个主要亚群:CD56^{bright}NK细胞和CD56^{dim}NK细胞,其中CD56^{bright}NK细胞以分泌细胞因子功能为主,CD56^{dim}NK细胞以杀伤靶细胞功能为主。研究表明,SLAMF7表达于健康人外周血中几乎所有的CD56^{dim}NK细胞和大部分CD56^{bright}NK细胞^[16-18]。

NK细胞在埃罗妥珠单抗治疗多发性骨髓瘤机制中发挥着主要作用^[8]。埃罗妥珠单抗诱导激活

NK细胞对肿瘤细胞的杀伤有两种方式:CD16依赖性和CD16非依赖性;前者通过埃罗妥珠单抗与多发性骨髓瘤细胞表面的SLAMF7结合,与此同时,埃罗妥珠单抗的Fc片段与NK细胞上的Fc γ R III A (CD16)受体结合,激活NK细胞的抗体依赖性细胞介导的ADCC作用,发挥对肿瘤细胞的杀伤作用;后者则通过多发性骨髓瘤细胞和NK细胞之间的SLAMF7-SLAMF7结合,以及邻近NK细胞之间的SLAMF7-SLAMF7结合或埃罗妥珠单抗与NK细胞上的SLAMF7之间的直接结合,对NK细胞起着诱导激活的作用^[16,19]。Li等^[20]在体外研究发现,在小鼠正常肝脏组织中,NK细胞和库普弗细胞(Kupffer cells)均表达SLAMF7,其中肝脏NK细胞上SLAMF7表达丰富,库普弗细胞SLAMF7表达含量较低,表明在肝脏组织中,SLAMF7受体可能起着重要作用,但仍需进一步研究确定。

1.2 负性调控固有淋巴细胞的发育和增强细胞毒性T细胞的活性

研究表明,骨髓来源的CD4⁺CD8⁺前体T细胞之间的SLAMF-SLAMF受体-配体作用能够影响NKT细胞和固有CD8⁺T细胞的发育和阳性及阴性选择^[21]。胸腺是T细胞成熟、分化、发育的重要场所,胸腺基质细胞、各种可溶性分子、细胞外基质等成分构成T细胞发育的复杂的微环境,其中胸腺基质细胞包括:胸腺树突状细胞、巨噬细胞、上皮细胞、成纤维细胞等。在T细胞发育成熟的过程中,完成阳性选择和阴性选择是T细胞最终发育成熟过程中的重要步骤之一。动物实验研究发现,在SLAMF7基因缺陷小鼠体内,脾脏中发育为CD44^{hi}CD122⁺CD8⁺T细胞显著增多;胸腺中发育为CD44^{hi}成熟NKT细胞显著增多^[21]。按CD8⁺T细胞的分化过程,存在四个分化亚群,分别为:幼稚型、中心记忆型、效应记忆型和终末分化效应记忆型。研究发现,随着CD8⁺T细胞的分化,SLAMF7的表达随之增加,大部分的效应记忆型和终末分化效应记忆型CD8⁺T细胞均表达SLAMF7^[22]。

此外,研究还发现,SLAMF7蛋白的SLAMF7₂₃₉₋₂₄₇多肽片段能激活细胞毒性T细胞(cytotoxic T lymphocytes, CTLs)对多发性骨髓瘤细胞的杀伤作用。该研究证实,SLAMF7₂₃₉₋₂₄₇多肽片段能促进CTL细胞增殖、分泌IFN- γ 、CD107a脱颗粒,并增强其对靶细胞的细胞毒性作用^[22]。另有研究发现,SLAMF7能促进CD8⁺T细胞对病毒抗原肽的免疫应答反应^[23]。

1.3 增强巨噬细胞对肿瘤细胞的吞噬作用

肿瘤微环境中肿瘤相关巨噬细胞 (Tumor-associated macrophages, TAMs) 是数量最多的免疫细胞成分, 是影响着肿瘤进展和转移的关键^[24]。TAM主要分为两种亚型: M1型和M2型; 其中M1型是经典活化的巨噬细胞, 能够表达大量的促炎性反应因子, 如: TNF- α 、iNOS等, 具有杀灭肿瘤细胞并抑制肿瘤血管、淋巴管生成等作用; M2型是替代性活化的巨噬细胞, 具有促进肿瘤血管、淋巴管生成等作用。研究发现, 相较于M2型肿瘤相关巨噬细胞, SLAMF7高表达于M1型肿瘤相关巨噬细胞^[9]。

据研究, 在运用CD47-SIRP α 信号通路阻断剂治疗多发性骨髓瘤过程中, SLAMF7能增强巨噬细胞对肿瘤细胞的吞噬作用^[5]。CD47-SIRP α 信号通路能够帮助肿瘤细胞逃脱免疫监视, 躲避巨噬细胞或其他细胞的吞噬作用, 阻断这一信号通路就能产生抗肿瘤效应^[25]。在阻断CD47-SIRP α 通路产生抗肿瘤作用中, 巨噬细胞与瘤细胞之间的SLAMF7-SLAMF7相互作用能够增强巨噬细胞对瘤细胞的吞噬, 其中的机制包括: (1) SLAMF7能促进巨噬细胞和靶细胞之间的黏附; (2) SLAMF7能刺激细胞骨架重建从而激活巨噬细胞的吞噬过程; (3) 通过激活免疫受体酪氨酸活化基序 (ITAM) 相关蛋白——DAP-12和FcR γ , 调控免疫细胞的激活, 进而促进巨噬细胞的吞噬作用; (4) 通过Mac-1参与肿瘤靶细胞的识别和激活吞噬信号。然而也有文献得出不同的结论: 在CD47-SIRP α 阻断治疗弥漫性大B细胞性淋巴瘤中, SLAMF7并不影响巨噬细胞对肿瘤细胞的吞噬作用^[26]。可见, 在不同的肿瘤微环境中, SLAMF7具有显著不同的特性。

Kurdi等^[9]研究发现, 埃罗妥珠单抗的Fc片段和巨噬细胞表面的Fc受体结合后, 能增强M1型TAM的ADCP作用以参与肿瘤细胞的杀伤。不仅如此, 埃罗妥珠单抗还能提高TAM在肿瘤区域的聚集程度。以上提示, SLAMF7能通过调节TAM的功能参与抗肿瘤免疫过程。

2 SLAMF7的临床价值

2.1 辅助诊断

体内外实验均得出, SLAMF7在几乎所有的多发性骨髓瘤细胞中高表达, 在绝大多数实体瘤不表达, 在正常免疫细胞呈极低表达^[17], 因此, SLAMF7在多发性骨髓瘤的特异性高表达使它成为辅助诊断多发性骨髓瘤的新型生物标志物。此外, 近年来还发现, 多发性骨髓瘤患者血清中可检测到

较高浓度的SLAMF7^[27], 尤其在晚期患者^[22]。有研究认为, 健康人中不能检测到血清SLAMF7, 但随着检测技术水平的提高, Postelnek等^[28]发现在健康人中也可检测到SLAMF7以极低浓度存在, 不过在多发性骨髓瘤中血清SLAMF7浓度显著增高。以上研究均表明, 血清SLAMF7的浓度也可以在一定程度内作为辅助诊断多发性骨髓瘤的参考指标。Shi等^[1]研究发现, SLAMF7也广泛高表达于浆细胞性淋巴瘤细胞, 并可能成为辅助诊断浆细胞性淋巴瘤的生物标志物。

2.2 提示病情进展及预后

研究表明, 血清SLAMF7水平的增加往往提示多发性骨髓瘤发生进展^[29], 多发性骨髓瘤患者血清SLAMF7有以下特点: (1) 有症状者较无症状者的血清SLAMF7水平高; (2) III期患者较I、II期患者SLAMF7水平高; (3) 血清SLAMF7浓度在抗肿瘤治疗后降低。进一步评估后发现, 血清SLAMF7和多发性骨髓瘤患者的无进展生存期呈负相关, 但和总体生存期无关。但是对于瘤细胞的SLAMF7表达水平和肿瘤病情进展的关联并无确切定论, 未来可能还需要进一步评估。Lee等^[10]研究发现, *SLAMF7*基因在原发性和继发性结直肠癌中均下调, 并且其下调可能促进肿瘤的淋巴管-血管侵犯、周围神经侵犯及肿瘤切缘侵犯, 与病情的进展及转移呈负相关。

2.3 SLAMF7靶向治疗

埃罗妥珠单抗的III期ELOQUENT-2试验 (编号: NCT01239797) 结果表明, 在646例复发/耐药性多发性骨髓瘤患者中, 321例接受“埃罗妥珠单抗+来那度胺+地塞米松”治疗, 另325例接受“来那度胺+地塞米松”治疗。结果显示, 在四年随访期中, 两组的总体生存期分别为48和40月, 总体生存率分别为50%和43% ($HR=0.78$, 95% CI : 0.6~0.96)。此外, 两组的中位无疾病进展生存期分别为19.4和14.9月 ($HR=0.71$, 95% CI : 0.59~0.86, $P=0.0004$)。两组的客观应答率分别为79%和66%。以上说明, 埃罗妥珠单抗可作为治疗复发/耐药性多发性骨髓瘤的有效药物策略^[30]。Kikuchi等^[27]研究发现, “埃罗妥珠单抗+来那度胺+地塞米松”治疗方案能有效降低多发性骨髓瘤患者血清SLAMF7浓度, 同时, 也可降低瘤细胞中SLAMF7的表达水平 (从 $(98.0\pm 1.5)\%$ 降至 $(73.6\pm 19.1)\%$)。

近年来, 以SLAMF7抗原为靶点的嵌合抗原受体 (chimeric antigen receptor, CAR) T细胞疗法和NK细胞疗法在体内外实验中均证实其对多发性骨

髓瘤细胞有特异性杀伤作用^[31-34]。

3 展望

SLAMF7受体主要高表达于血液系统恶性肿瘤,在多种固有免疫细胞也有表达,其中包括NK细胞、DC细胞、CD8⁺T细胞、B细胞和单核/巨噬细胞等。目前的研究主要集中在多发性骨髓瘤领域,对免疫细胞的功能和作用机制研究还有限。此外,埃罗妥珠单抗对肿瘤微环境中多种免疫细胞具有积极调节作用并能促进这些细胞参与抗肿瘤免疫过程。其中,SLAMF7是否能调节肿瘤微环境中DC细胞的抗肿瘤能力,是否能促进TAM细胞向M1型极化等都是尚待探讨的问题。如何最优化利用免疫细胞之间的SLAMF7-SLAMF7信号通路参与抗肿瘤作用将成为未来探讨的新问题。

参考文献:

- [1] Shi J, Bodo J, Zhao X, *et al.* SLAMF7 (CD319/CS1) is expressed in plasmablastic lymphoma and is a potential diagnostic marker and therapeutic target[J]. *Br J Haematol*, 2019, 185(1): 145-147.
- [2] Lee JK, Mathew SO, Vaidya SV, *et al.* CS1 (CRACC, CD319) induces proliferation and autocrine cytokine expression on human B lymphocytes[J]. *J Immunol*, 2007, 179(7): 4672-4678.
- [3] Chen S, Yang M, Du J, *et al.* The Self-Specific Activation Receptor SLAM Family Is Critical for NK Cell Education[J]. *Immunity*, 2016, 45(2): 292-304.
- [4] Balasa B, Yun R, Belmar NA, *et al.* Elotuzumab enhances natural killer cell activation and myeloma cell killing through interleukin-2 and TNF- α pathways[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2015, 64(1): 61-73.
- [5] Chen J, Zhong MC, Guo H, *et al.* SLAMF7 is critical for phagocytosis of haematopoietic tumour cells via Mac-1 integrin[J]. *Nature*, 2017, 544(7651): 493-497.
- [6] Tai YT, Dillon M, Song W, *et al.* Anti-CS1 humanized monoclonal antibody HuLuc63 inhibits myeloma cell adhesion and induces antibody-dependent cellular cytotoxicity in the bone marrow milieu[J]. *Blood*, 2008, 112(4): 1329-1337.
- [7] Guo H, Cruz-Munoz ME, Wu N, *et al.* Immune cell inhibition by SLAMF7 is mediated by a mechanism requiring src kinases, CD45, and SHIP-1 that is defective in multiple myeloma cells[J]. *Mol Cell Biol*, 2015, 35(1): 41-51.
- [8] Campbell KS, Cohen AD, Pazina T. Mechanisms of NK Cell Activation and Clinical Activity of the Therapeutic SLAMF7 Antibody, Elotuzumab in Multiple Myeloma[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2551.
- [9] Kurdi AT, Glavey SV, Bezman NA, *et al.* Antibody-Dependent Cellular Phagocytosis by Macrophages is a Novel Mechanism of Action of Elotuzumab[J]. *Mol Cancer Ther*, 2018, 17(7): 1454-1463.
- [10] Lee JL, Roh SA, Kim CW, *et al.* Clinical assessment and identification of immuno-oncology markers concerning the 19-gene based risk classifier in stage IV colorectal cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(11): 1341-1354.
- [11] Barrow AD, Colonna M. Exploiting NK Cell Surveillance Pathways for Cancer Therapy[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(1).
- [12] Ashour R, Ri M, Aly SS, *et al.* Expression analysis of two SLAM family receptors, SLAMF2 and SLAMF7, in patients with multiple myeloma[J]. *Int J Hematol*, 2019, 110(1): 69-76.
- [13] Kim JR, Mathew SO, Mathew PA. Blimp-1/PRDM1 regulates the transcription of human CS1 (SLAMF7) gene in NK and B cells[J]. *Immunobiology*, 2016, 221(1): 31-39.
- [14] Malaer JD, Marrufo AM, Mathew PA. 2B4 (CD244, SLAMF4) and CS1 (CD319, SLAMF7) in systemic lupus erythematosus and cancer[J]. *Clin Immunol*, 2019, 204: 50-56.
- [15] Aldhamen YA, Seregin SS, Aylsworth CF, *et al.* Manipulation of EAT-2 expression promotes induction of multiple beneficial regulatory and effector functions of the human innate immune system as a novel immunomodulatory strategy[J]. *Int Immunol*, 2014, 26(5): 291-303.
- [16] Pazina T, James AM, MacFarlane AW 4th, *et al.* The anti-SLAMF7 antibody elotuzumab mediates NK cell activation through both CD16-dependent and -independent mechanisms[J]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(9): e1339853.
- [17] Hsi ED, Steinle R, Balasa B, *et al.* CS1, a potential new therapeutic antibody target for the treatment of multiple myeloma[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(9): 2775-2784.
- [18] Bouchon A, Cella M, Grierson HL, *et al.* Activation of NK cell-mediated cytotoxicity by a SAP-independent receptor of the CD2 family[J]. *J Immunol*, 2001, 167(10): 5517-5521.
- [19] Pazina T, James AM, Colby KB, *et al.* Enhanced SLAMF7 Homotypic Interactions by Elotuzumab Improves NK Cell Killing of Multiple Myeloma[J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(10): 1633-1646.
- [20] Li Y, Cao G, Zheng X, *et al.* CRACC-CRACC Interaction between Kupffer and NK Cells Contributes to Poly I:C/D-GalN Induced Hepatitis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e76681.
- [21] De Calisto J, Wang N, Wang G, *et al.* SAP-Dependent and -Independent Regulation of Innate T Cell Development Involving SLAMF Receptors[J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 186.
- [22] Bae J, Song W, Smith R, *et al.* A novel immunogenic CS1-specific peptide inducing antigen-specific cytotoxic T lymphocytes targeting multiple myeloma[J]. *Br J Haematol*, 2012, 157(6): 687-701.
- [23] Aldhamen YA, Rastall DPW, Chen W, *et al.* CRACC-targeting Fc-fusion protein induces activation of NK cells and DCs and improves T cell immune responses to antigenic targets[J]. *Vaccine*, 2016, 34(27): 3109-3118.
- [24] Roma-Rodrigues C, Mendes R, Baptista PV, *et al.* Targeting Tumor Microenvironment for Cancer Therapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(4): pii: E840.
- [25] Murata Y, Saito Y, Kotani T, *et al.* CD47-signal regulatory protein alpha signaling system and its application to cancer immunotherapy[J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(8): 2349-2357.
- [26] He Y, Bouwstra R, Wiersma VR, *et al.* Cancer cell-expressed SLAMF7 is not required for CD47-mediated phagocytosis[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 533.
- [27] Kikuchi J, Hori M, Iha H, *et al.* Soluble SLAMF7 promotes the growth of myeloma cells via homophilic interaction with surface SLAMF7[J]. *Leukemia*, 2020, 34(1): 180-195.
- [28] Postelnek J, Neely RJ, Robbins MD, *et al.* Development and Validation of Electrochemiluminescence Assays to Measure Free and Total sSLAMF7 in Human Serum in the Absence and Presence of Elotuzumab[J]. *AAPS J*, 2016, 18(4): 989-999.
- [29] Ishibashi M, Soeda S, Sasaki M, *et al.* Clinical impact of serum soluble SLAMF7 in multiple myeloma[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(78): 34784-34793.
- [30] Dimopoulos MA, Lonial S, Betts KA, *et al.* Elotuzumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: Extended 4-year follow-up and analysis of relative progression-free survival from the randomized ELOQUENT-2 trial[J]. *Cancer*, 2018, 124(20): 4032-4043.
- [31] Gogishvili T, Danhof S, Prommersberger S, *et al.* SLAMF7-CAR T cells eliminate myeloma and confer selective fratricide of SLAMF7+ normal lymphocytes[J]. *Blood*, 2017, 130(26): 2838-2847.
- [32] Kriegsmann K, Kriegsmann M, Cremer M, *et al.* Cell-based immunotherapy approaches for multiple myeloma[J]. *Br J Cancer*, 2019, 120(1): 38-44.
- [33] Chu J, Deng Y, Benson DM, *et al.* CS1-specific chimeric antigen receptor (CAR)-engineered natural killer cells enhance in vitro and in vivo antitumor activity against human multiple myeloma[J]. *Leukemia*, 2014, 28(4): 917-927.
- [34] Timmers M, Roex G, Wang Y, *et al.* Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cell Therapy in Multiple Myeloma: Beyond B Cell Maturation Antigen[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1613.

[编辑: 尤婷婷; 校对: 安凤]

作者贡献:

王园园: 文献收集整理、文章撰写

查勇: 文章审校、修改和指导

张思宇: 收集和资料汇总分析