

CD73：癌症免疫疗法的新靶点

黄松^{*}, 刘煜[#]

中国药科大学生命科学与技术学院, 江苏 南京

收稿日期: 2022年6月1日; 录用日期: 2022年6月28日; 发布日期: 2022年7月5日

摘要

第一代免疫检查点抑制剂在癌症治疗领域获得前所未有的成功, 也因此成为癌症免疫疗法的基石。为了弥补抑制剂存在的缺陷, 寻找安全有效, 且能与第一代抑制剂产生协同作用的靶点则成为目前的重点。对于实体瘤治疗中克服耐药性的关键在于逆转免疫抑制微环境, 其中CD73是催化产生腺苷的限速酶, 因此靶向CD73的抗体药物可能与第一代抑制剂联用具有协同作用。本文旨在对CD73的结构、功能、与肿瘤关系及已开发药物的研究进展进行综述。

关键词

癌症免疫疗法, CD73, 药物联用

CD73: A New Target for Cancer Immunotherapy

Song Huang^{*}, Yu Liu[#]

College of Life Sciences and Technology, China Pharmaceutical University, Nanjing Jiangsu

Received: Jun. 1st, 2022; accepted: Jun. 28th, 2022; published: Jul. 5th, 2022

Abstract

The first generation of immune checkpoint inhibitors has achieved unprecedented success in cancer therapy and thus becomes the cornerstone of cancer immunotherapy. In order to make up for the defects of inhibitors, it is important to find safe and effective targets that can have synergistic effects with first-generation inhibitors. The key to overcoming drug resistance in the treatment of solid tumors is to reverse the immunosuppressive microenvironment in which CD73 is a rate-limiting enzyme catalyzing adenosine production, so antibody drugs targeting CD73 may have

^{*}第一作者。

[#]通讯作者。

synergistic effects in combination with first-generation inhibitors. In this review, we reviewed the structure, function, relationship with tumor, and the development of CD73.

Keywords

Cancer Immunotherapy, CD73, Drug Combination

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

CD73 是一类多功能跨膜糖蛋白, 在各种组织细胞表面广泛表达, 大多以同源二聚体的形式由糖基磷脂酰肌醇锚定在细胞膜表面, 主要通过催化 AMP 水解为腺苷发挥生物学功能, 而腺苷又可与多种免疫细胞表面的受体结合, 调节多条信号通路。

2. CD73 的基因结构特征

由定位于 6q14-q21 上的 NT5E 基因编码 CD73 蛋白, 基因全长 57 kbp, 可编码 2 种突变体, 一般研究的是突变体 1 (NP_002517.1), 该突变体包括 9 个外显子区域, 总计编码 574 个氨基酸, 其中 N 端的 1-26 位氨基酸为 CD73 蛋白的信号肽序列, C 端的 550-574 位氨基酸为 CD73 蛋白的前肽序列, 而 CD73 蛋白的成熟区序列为 27~549 位氨基酸[1]。NT5E 基因组受多种调控元件调控, 包括 cAMP 反应元件, Sp1 结合位点, Ap2 结合位点, CCAAT 盒[2]。NT5E 序列非常保守, 人鼠 CD73 蛋白的 cDNA 序列具有高达 86% 的同源性[3]。

成熟的 CD73 蛋白为一个大小约 70 kDa 的蛋白亚基, 两个相同的亚基通过共价键连接形成具有活性的二聚体形式。每个亚基包括 5 个 N-连接糖基化位点, 由 523 位丝氨酸作为锚定位点, 通过糖基磷脂酰肌醇锚定在细胞膜外表面[4], 亚基的 N 端结合催化水解所需的金属离子, 亚基的 C 端主要结合底物 AMP, 而 AMP 的催化水解需要 CD73 的 C 端结构域运动变化[5]。CD73 分子的活性中心由 N390, R354, F417, F500 等氨基酸构成, 其中 F417 和 F500 的芳香环基团作为与 AMP 结合的必要条件尤为重要[6]。虽然 CD73 二聚体是由共价键而不是由二硫键作为连接, 但 CD73 中半胱氨酸的突变会导致 CD73 功能的缺失[7]。CD73 不仅拥有锚定在细胞膜表面的形式, 还可以通过水解酶的作用切割 GPI, 获得一种截短的可溶形式, 这种形式仍保留了酶活性[8]。可溶形式的 CD73 可以随着循环系统转移[9], 特别是在出现体内损伤和炎症部位处富集。

CD73 作为调节 ATP/ADP/AMP 转换过程的重要酶, 它的表达受多种因子调控。比如, 缺氧环境中低氧诱导因子形成二聚体, 进而与 CD73 的启动子结合, 促进 CD73 基因转录。又如在 Wnt/ β -catenin 信号通路中, β -catenin 可以作用于 TCF/LEF 位点, 形成的复合物增强分子表达[10]。甚至, CD73 分子本身水解产生的 AMP 就可以通过 cAMP 途径进一步加强 CD73 的表达。

3. CD73 的生物学功能

CD73 是一种免疫检查点的同时也是细胞外嘌呤代谢通路的限速酶, 通过与 CD39 的互动, 将 CD39 水解产生的 AMP 进一步水解成为腺苷[8]。一方面, CD39 和 CD73 的联动调节了细胞外 ATP/ADP 平衡, 有助于 CD39/CD73 的抗炎作用。另一方面, 腺苷本身是重要的信号分子[11], 它与 A1, A2A, A2B 和

A3 这些受体结合后, 可以调节腺苷酸环化酶活性或者通过核苷转运蛋白转运至胞内。其中, A2B 与 A3 对于腺苷的亲和力较低, 因此它们调控的信号通路一般发生在缺氧环境中较高腺苷浓度刺激下, 而 A1 和 A2A 则只需要低浓度的腺苷就可以得到激活。A1 与 A3 的激活对腺苷酸环化酶的活性起抑制作用, 细胞内 cAMP 的水平因此下降; 而与 A2A 和 A2B 的结合则相反, 通过促进 cAMP 的产生进而激活蛋白激酶 A [12] [13], 同时诱导产生的 cAMP 还可以增加 CD73 的表达[14]。此外, A1, A2B 和 A3 可以激活磷脂酶 C, 所有的腺苷受体都可以激活 MAPK, 钾和钙通道则由 A1 受体激活。胞外腺苷脱氨酶则可以调节腺苷重吸收或降解腺苷, 继而影响腺苷下游信号通路[15]。受腺苷调节的多种生理活动中, 组织屏障的维持、缺氧、局部缺血预处理和炎症已被证实与 CD73 密切相关[16]。

CD73 不仅通过酶活性产生的腺苷参与到正常的生理活动, 其本身也具有一定的生物学功能。CD73 可以结合细胞外基质成分, 如纤连蛋白和层粘连蛋白, 还与淋巴细胞、血管内皮细胞及树突状细胞的粘附有关。此外, 在肿瘤细胞中, CD73 的激活可以通过 EGFR 通路促进肿瘤细胞的粘附, 可以产生 Bcl-2 和 Bcl-xL 抑制细胞的凋亡, 可以释放基质金属蛋白酶水解细胞外基质, 进而促进肿瘤细胞的远端迁移。CD73 在 T 细胞中也有表达, 有研究发现 CD73 抗体可以提高 Te 细胞的杀伤作用, 促进钙释放和 TCR 信号转导[17] [18]。

4. CD73 与肿瘤

CD73 在多种癌症中高表达, 比如, 乳腺癌, 胰腺癌, 前列腺癌等[19], 而且有研究表明 CD73 高表达与预后差[20] [21], 易转移[22]和化疗耐药[23] [24]有高相关性。一般缺氧的肿瘤微环境会上调 CD73, CD39, A2A 和 A2B 的表达[25], 相应的腺苷运输体却会被下调甚至沉默[26] [27]。而丰富的腺苷, 可以通过腺苷受体, 主要抑制肿瘤免疫应答中 CD8⁺T 细胞和 NK 细胞, 从而促进肿瘤进展情况。具体可以分为: 1) 腺苷与 A2A 受体结合, 减弱了 NK 细胞, CTL 细胞, 巨噬细胞及 T 细胞反应; 2) CD73 及其下游信号通路, 刺激了肿瘤浸润 Treg 细胞和 MDSC 的增殖, 进一步增强了肿瘤微环境中免疫抑制效应; 3) 通过与肿瘤表面的 A1 或 A3 腺苷受体结合, 促进肿瘤的生长与转移。这样低氧的肿瘤微环境与腺苷信号完成了一个促肿瘤生长的闭环, 一方面低氧环境导致细胞外腺苷水平的上升, 另一方面上升的腺苷水平激活腺苷受体导致肿瘤发生免疫逃逸。有富含 CD73 和 CD39 的外泌体可以抑制机体对肿瘤的免疫检查能力, 促进肿瘤的转移[28]。CD73 不仅可以通过抑制免疫细胞达到免疫抑制效果, 还可以通过在肿瘤周围的内皮细胞表面表达, 进而干扰 T 细胞回归肿瘤部位[29]。高剂量的 IL-2 治疗下的黑色素瘤病人体内的 Treg 细胞高度抑制免疫反应, 受 TGF- β 诱导的 Th17 细胞高表达 CD39 和 CD73, 且由此产生的腺苷信号抑制免疫反应。

肿瘤的生长是一方面, 但肿瘤转移是恶性肿瘤的主要特征。因此, 抗癌药物研发的主要策略可以侧重于寻找促进肿瘤转移的靶点, 而目前有多种数据表明, CD73 过表达可以促进肿瘤的远端转移。如, 在 T-47D 细胞中瞬时转染 CD73, 可以发现过表达 CD73 后肿瘤的转移和侵袭显著加快[30] [31]。与此同时, 可以观察到过表达 CD73 的 T-47D 细胞中 EGFR 水平升高, 如果同时转染 siRNA 对 EGFR 进行敲减, 又可以发现过表达 CD73 的 T-47D 的迁移能力受到抑制, 表明 CD73 的促肿瘤迁移能力与高表达 EGFR 相关。EMT 一般被认为是肿瘤能够获取侵袭能力的先决条件, 而有报道发现 CD73 是 EMT 的关键调节因子, 表明肿瘤通过发生 EMT 促进细胞侵袭中 CD73 发挥关键作用[32]。对多项临床患者的研究中发现, 肿瘤中过表达 CD73 与胃癌、前列腺癌和恶性黑色素瘤转移相关[33] [34] [35]。

肿瘤的恶性增殖对营养和氧气的高度要求, 催生了肿瘤内部高度密集的血管, 而高度密集的血管不仅提供了营养, 还为肿瘤细胞转移到其他器官提供了路径, 因此肿瘤的生长与迁移还需要高密度血管的支持。有研究表明, 高表达 CD73 的肺微血管内皮细胞会在体外培养时表现出更丰富的毛细管样结构。

用 shRNA 沉默 CD73 的脐静脉内皮细胞会在体外培养时表现更匮乏的毛细管样结构。

临床研究发现, 三阴性乳腺癌的不良预后和蒽环类药物的耐药性与 CD73 高表达相关[23]。在消化系统中, 胃癌的转移与不良预后也与 CD73 相关, 低生存率的胃癌患者中, CD73 一般高表达[34]。在结肠癌的不良预后和胆囊癌的病情快速发展中, 也有着 CD73 高表达的身影[32] [36]。甚至在白血病中, CD73 的表达影响着白血病的亚型及分化程度[24], 但在儿童急性淋巴细胞白血病中又没有相关性[37]。除此之外, 在前列腺癌患者中, CD73 与淋巴转移高度相关[33] [35]。

除了上文提到 CD73 可以作为预后标志物外, 还发现 CD73 的高表达与一些抗癌药物的耐药性有关。如, 在多形性胶质母细胞瘤中, 沉默 CD73 的表达可以逆转长春新碱耐药性[38]。乳腺癌中, 阿霉素抗性来源于 A2A 受体的活化, 靶向 CD73 和 A2A 的阻断药物可以有效增加阿霉素的敏感性。肿瘤细胞表达的 CD73 抑制 ErbB2 抗体治疗, 而 CD73 抗体的联用可以加强抗 RrbB2 抗体活性, 协同抑制耐药乳腺癌的进展[39]。PD-1 和 CTLA-4 抗体是目前免疫检查点抑制剂常用药物, 但临床使用上依然出现耐药性, 有研究发现抗 CD73 抗体与 PD-1 或 CTLA-4 抗体联用可以显著抑制大肠癌细胞和前列腺癌细胞的皮下瘤大小。

5. CD73 与药物

5.1. 小分子药物

5.1.1. AB680

AB680 是一个小分子 CD73 抑制剂, 由 Arcus Biosciences 公司开发。该药特异性良好, 脱靶效应低, 强效清除腺苷, 患者服用后副作用低。通过有效减少腺苷, AB680 可提高抗癌免疫药物的预期使用疗效。

在 2021 年年初, Arcus Biosciences 公布了 AB680 对于治疗转移性胰腺癌的早期临床研究。初步结果显示, 对于治疗超过 16 周的患者, AB680 联合治疗的疾病控制率达到 85%, 而在所有剂量组中, AB680 的总缓解率也达到了 41%。

作为 CD73 特异性抑制剂, AB680 在早期临床研究中有着亮眼表现, 具有与化疗和免疫疗法联用于转移性胰腺癌的治疗中的潜力。

5.1.2. LY-3475070

LY-3475070 由 Eli Lilly 开发的小分子药物, 目前在一项研究 LY-3475070 单药或联合 pembrolizumab 用于晚期实体恶性肿瘤患者的多中心 I 期临床研究中, 目前没有临床结果被公布。

5.1.3. ORIC-533

ORIC-533 是由 ORIC Pharmaceuticals 开发的小分子药物。临床前研究表明, 与抗体或其他小分子药物相比, ORIC-533 效价更好。而且不论环境中 AMP 水平高低, ORIC-533 都能够发挥良好效果, 促进细胞毒 T 细胞增殖, IFN- γ , TNF α 的释放。

5.1.4. CB-708

CB-708 由 Akaal Pharma 开发的 CD73 小分子抑制剂。临床前研究表明, CB-708 单药在小鼠模型中具有免疫介导活性, 且与 PD-L1 抗体或化疗联用时表现更强的抗肿瘤活性。目前该药的 I 期临床试验申请在澳大利亚获批, 用以评估单药及和联合免疫检查点抑制剂联用的安全性及耐受性。

5.2. 单抗类药物

5.2.1. BMS-986179

BMS-986179 由 BMS 开发的单抗类药物, IgG 亚型为 IgG2 型。在一项研究 BMS-986179 单药或联合

纳武单抗治疗晚期实体瘤的 I/II 期临床中显示, BMS-986179 能有效抑制肿瘤细胞的 CD73 酶活性, 且与 nivolumab 联用具有良好的抗肿瘤活性[40]。

5.2.2. MEDI9447

MEDI9447 是由阿斯利康开发的单抗类药物, 通过结合 CD73 二聚体, 限制构象改变, 达到阻断 CD73 酶活性的作用, 同时还可以导致 CD73 聚集内化而减少免疫抑制性腺苷的产生。临床结果显示 MEDI9447 与 Durvalumab 联合疗法安全性良好, 对胰腺癌及晚期胰腺癌都有良好疗效[41]。但该药对抗原抗体比例合适, 否则会产生勾状效应, 即越过临界抗体浓度后, 增加抗体的给药量反而引起疗效下降的现象。

5.2.3. NZV-930

NZV-930 是由 Surface Oncology 与诺华联合开发的单抗类药物。通过抑制 CD73 酶活性, 降低肿瘤微环境中腺苷水平, 增加 CD4+T 细胞水平发挥抗肿瘤作用。

5.2.4. CPI-006

CPI-006 由 Corvus Pharmaceuticals 开发的单抗类药物。通过与 CD73 结合, 阻断其酶活性, 抑制腺苷的产生。目前临床实验中与 A2a 受体抑制剂和 PD-1 抗体联合使用, 用以评估安全性和抗肿瘤活性。

5.2.5. TJ004309

TJ004309 由天境生物开发的单抗类药物。该抗体可以有效识别 CD73 二聚体靶点, 以“内二聚体”的结合方式抑制 CD73 酶活性, 促进 T 细胞活性。在针对实体瘤的 I/II 期临床研究中, 通过联用 PD-1 单抗和 PD-L1 单抗以评估安全性、耐受性及给药剂量。

5.2.6. HLX-23

HLX-23 由上海复宏汉霖开发的 IgG2 型单抗类药物。该抗体靶向 CD73 后, 抑制酶活性的同时还可以使 CD73 发生内吞。目前, 该抗体的临床试验申请获得 FDA 批准, 用于晚期实体瘤的治疗。

5.2.7. JAB-BX102

JAB-BX102 由北京加科思新药研发有限公司开发的单抗类药物。该抗体的 1/2a 期临床试验申请获得 FDA 批准。

5.2.8. IPH-5301

IPH-5301 由 Innate Pharma 开发的单抗类药物。该药作用机制类似 MEDI9447, Fab 片段分别与 CD73 二聚体的单体结合, 促使 CD73 二聚体的构象介于开放和关闭的中间态, 该药同样具有勾状效应。

5.2.9. INCA-00186

INCA-00186 由 Incyte Corp Ltd.开发的单抗类药物。该药靶向结合 CD73 后, 抑制 CD73 活性, 增强肿瘤免疫反应, 控制肿瘤生长[42]。

5.2.10. IBI-325

IBI-325 由信达生物制药开发的单抗类药物。该抗体的 1 期临床试验申请获得 CDE 批准。

6. 展望

目前, 免疫检查点抑制剂在多种癌症可以实现长期甚至是完全的响应能力, 但糟糕的是, 并非所有患者都有这份幸运。而 CD73 是一个新兴的肿瘤免疫检查点, 与肿瘤的发生发展密切相关, 临床前研究也表明 CD73 抗体与 PD-1 或 PD-L1 抗体联用具有协同作用。此外 CD73 不仅在肿瘤微环境中作为调节腺

昔浓度的关键限速酶, 本身还可以通过非酶作用参与到肿瘤细胞的转移中。因此, 随着未来对 CD73 的深入研究, 将从 CD73 对 AMP 的酶活性, 腺苷信号通路及 CD73 本身非酶作用等方面调节 CD73 功能, 发挥免疫调节作用, 使其成为联合用药中不可忽视的重要靶点。

参考文献

- [1] Hansen, K.R., Resta, R., Webb, C.F., *et al.* (1995) Isolation and Characterization of the Promoter of the Human 5'-Nucleotidase (CD73)-Encoding Gene. *Gene*, **167**, 307-312. [https://doi.org/10.1016/0378-1119\(95\)00574-9](https://doi.org/10.1016/0378-1119(95)00574-9)
- [2] Spychala, J., Zimmermann, A.G. and Mitchell, B.S. (1999) Tissue-Specific Regulation of the Ecto-5'-nucleotidase Promoter: Role of the cAMP Response Element Site in Mediating Repression by the Upstream Regulatory Region. *Journal of Biological Chemistry*, **274**, 22705-22712. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.32.22705>
- [3] Joolharzadeh, P. and St. Hilaire, C. (2019) CD73 (Cluster of Differentiation 73) and the Differences between Mice and Humans. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **39**, 339-348. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.3.11579>
- [4] Sträter, N. (2006) Ecto-5'-nucleotidase: Structure Function Relationships. *Purinergic Signalling*, **2**, Article No. 343. <https://doi.org/10.1007/s11302-006-9000-8>
- [5] Knöfel, T. and Sträter, N.E. (2001) Coli 5'-Nucleotidase Undergoes a Hinge-Bending Domain Rotation Resembling a Ball-and-Socket Motion. *Journal of Molecular Biology*, **309**, 255-266. <https://doi.org/10.1006/jmbi.2001.4657>
- [6] Knapp, K., Zebisch, M., Pippel, J., *et al.* (2012) Crystal Structure of the Human Ecto-5'-nucleotidase (CD73): Insights into the Regulation of Purinergic Signaling. *Structure*, **20**, 2161-2173. <https://doi.org/10.1016/j.str.2012.10.001>
- [7] Schrader, J. (2011) NT5E Mutations and Arterial Calcifications. *The New England Journal of Medicine*, **364**, 1578-1579. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1102515>
- [8] Antonioli, L., Pacher, P., Vizi, E.S., *et al.* (2013) CD39 and CD73 in Immunity and Inflammation. *Trends in Molecular Medicine*, **19**, 355-367. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2013.03.005>
- [9] Yegutkin, G.G. (2008) Nucleotide- and Nucleoside-Converting Ectoenzymes: Important Modulators of Purinergic Signalling Cascade. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular Cell Research*, **1783**, 673-694. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2008.01.024>
- [10] Chen, S., Zha, X. and Li, Y. (2015) Advance in Targeted Immunotherapy for Hematological Malignancies Based on Immunosuppressive Receptors. *Journal of Leukemia & Lymphoma*, No. 12, 449-452.
- [11] Bours, M.J.L., Swennen, E.L.R., Di Virgilio, F., *et al.* (2006) Adenosine 5'-Triphosphate and Adenosine as Endogenous Signaling Molecules in Immunity and Inflammation. *Pharmacology & Therapeutics*, **112**, 358-404. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2005.04.013>
- [12] Carman, A.J., Mills, J.H., Krenz, A., *et al.* (2011) Adenosine Receptor Signaling Modulates Permeability of the Blood-Brain Barrier. *Journal of Neuroscience*, **31**, 13272-13280. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3337-11.2011>
- [13] Klinger, M., Freissmuth, M. and Nanoff, C. (2002) Adenosine Receptors: G Protein-Mediated Signalling and the Role of Accessory Proteins. *Cellular Signalling*, **14**, 99-108. [https://doi.org/10.1016/S0898-6568\(01\)00235-2](https://doi.org/10.1016/S0898-6568(01)00235-2)
- [14] Eltzschig, H.K., Sitkovsky, M.V. and Robson, S.C. (2012) Purinergic Signaling during Inflammation. *New England Journal of Medicine*, **367**, 2322-2333. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1205750>
- [15] Aherne, C.M., Kewley, E.M. and Eltzschig, H.K. (2011) The Resurgence of A2B Adenosine Receptor Signaling. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Biomembranes*, **1808**, 1329-1339. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2010.05.016>
- [16] Borea, P.A., Gessi, S., Merighi, S., *et al.* (2018) Pharmacology of Adenosine Receptors: The State of the Art. *Physiological Reviews*, **98**, 1591-1625. <https://doi.org/10.1152/physrev.00049.2017>
- [17] Massaia, M., Perrin, L., Bianchi, A., *et al.* (1990) Human T Cell Activation. Synergy between CD73 (Ecto-5'-nucleotidase) and Signals Delivered through CD3 and CD2 Molecules. *The Journal of Immunology*, **145**, 1664-1674.
- [18] Dianzani, U., Redoglia, V., Bragardo, M., *et al.* (1993) Co-Stimulatory Signal Delivered by CD73 Molecule to Human CD45RAhiCD45ROlo (Naive) CD8+ T Lymphocytes. *The Journal of Immunology*, **151**, 3961-3970.
- [19] Beavis, P.A., Stagg, J., Darcy, P.K., *et al.* (2012) CD73: A Potent Suppressor of Antitumor Immune Responses. *Trends in Immunology*, **33**, 231-237. <https://doi.org/10.1016/j.it.2012.02.009>
- [20] Wu, X.R., He, X.S., Chen, Y.F., *et al.* (2012) High Expression of CD73 as a Poor Prognostic Biomarker in Human Colorectal Cancer. *Journal of Surgical Oncology*, **106**, 130-137. <https://doi.org/10.1002/jso.23056>
- [21] Allard, B., Turcotte, M. and Stagg, J. (2012) CD73-Generated Adenosine: Orchestrating the Tumor-Stroma Interplay to Promote Cancer Growth. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, **2012**, Article ID: 485156.

- <https://doi.org/10.1155/2012/485156>
- [22] Leth-Larsen, R., Lund, R., Hansen, H.V., *et al.* (2009) Metastasis-Related Plasma Membrane Proteins of Human Breast Cancer Cells Identified by Comparative Quantitative Mass Spectrometry. *Molecular & Cellular Proteomics*, **8**, 1436-1449. <https://doi.org/10.1074/mcp.M800061-MCP200>
- [23] Loi, S., Pommey, S., Haibe-Kains, B., *et al.* (2013) CD73 Promotes Anthracycline Resistance and Poor Prognosis in Triple Negative Breast Cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **110**, 11091-11096. <https://doi.org/10.1073/pnas.1222251110>
- [24] Serra, S., Horenstein, A.L., Vaisitti, T., *et al.* (2011) CD73-Generated Extracellular Adenosine in Chronic Lymphocytic Leukemia Creates Local Conditions Counteracting Drug-Induced Cell Death. *Blood: The Journal of the American Society of Hematology*, **118**, 6141-6152. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-08-374728>
- [25] Eltzschig, H.K., Ibla, J.C., Furuta, G.T., *et al.* (2003) Coordinated Adenine Nucleotide Phosphohydrolysis and Nucleoside Signaling in Posthypoxic Endothelium: Role of Ectonucleotidases and Adenosine A2B Receptors. *The Journal of Experimental Medicine*, **198**, 783-796. <https://doi.org/10.1084/jem.20030891>
- [26] Morote-Garcia, J.C., Rosenberger, P., Kuhlicke, J., *et al.* (2008) HIF-1-Dependent Repression of Adenosine Kinase Attenuates Hypoxia-Induced Vascular Leak. *Blood: The Journal of the American Society of Hematology*, **111**, 5571-5580. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-11-126763>
- [27] Eltzschig, H.K., Abdulla, P., Hoffman, E., *et al.* (2005) HIF-1-Dependent Repression of Equilibrative Nucleoside Transporter (ENT) in Hypoxia. *The Journal of Experimental Medicine*, **202**, 1493-1505. <https://doi.org/10.1084/jem.20050177>
- [28] Sceneay, J., Smyth, M.J. and Möller, A. (2013) The Pre-Metastatic Niche: Finding Common Ground. *Cancer & Metastasis Reviews*, **32**, 449-464. <https://doi.org/10.1007/s10555-013-9420-1>
- [29] Wang, L., Fan, J., Thompson, L.F., *et al.* (2011) CD73 Has Distinct Roles in Nonhematopoietic and Hematopoietic Cells to Promote Tumor Growth in Mice. *The Journal of Clinical Investigation*, **121**, 2371-2382. <https://doi.org/10.1172/JCI45559>
- [30] Wang, L., Zhou, X., Zhou, T., *et al.* (2008) Ecto-5'-nucleotidase Promotes Invasion, Migration and Adhesion of Human Breast Cancer Cells. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **134**, 365-372. <https://doi.org/10.1007/s00432-007-0292-z>
- [31] Zhou, P., Zhi, X., Zhou, T., *et al.* (2007) Overexpression of Ecto-5'-nucleotidase (CD73) Promotes T-47D Human Breast Cancer Cells Invasion and Adhesion to Extracellular Matrix. *Cancer Biology & Therapy*, **6**, 426-431. <https://doi.org/10.4161/cbt.6.3.3762>
- [32] Li, X., Wen, Y., Miao, X., *et al.* (2014) NT5E and FcGBP as Key Regulators of TGF-1-Induced Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT) Are Associated with Tumor Progression and Survival of Patients with Gallbladder Cancer. *Cell and Tissue Research*, **355**, 365-374. <https://doi.org/10.1007/s00441-013-1752-1>
- [33] Wang, H., Lee, S., Nigro, C.L., *et al.* (2012) NT5E (CD73) Is Epigenetically Regulated in Malignant Melanoma and Associated with Metastatic Site Specificity. *British Journal of Cancer*, **106**, 1446-1452. <https://doi.org/10.1038/bjc.2012.95>
- [34] Lu, X.X., Chen, Y.T., Feng, B., *et al.* (2013) Expression and Clinical Significance of CD73 and Hypoxia-Inducible Factor-1 α in Gastric Carcinoma. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, **19**, 1912-1918. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i12.1912>
- [35] Yang, Q., Du, J. and Zu, L. (2013) Overexpression of CD73 in Prostate Cancer Is Associated with Lymph Node Metastasis. *Pathology & Oncology Research*, **19**, 811-814. <https://doi.org/10.1007/s12253-013-9648-7>
- [36] Liu, N., Fang, X.D. and Vadis, Q. (2012) CD73 as a Novel Prognostic Biomarker for Human Colorectal Cancer. *Journal of Surgical Oncology*, **7**, 918-919. <https://doi.org/10.1002/jso.23159>
- [37] Wieten, E., Van Der Linden-Schrever, B.E.M., Sonneveld, E., *et al.* (2011) CD73 (5'-nucleotidase) Expression Has No Prognostic Value in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Leukemia*, **25**, 1374-1376. <https://doi.org/10.1038/leu.2011.174>
- [38] Quezada, C., Garrido, W., Oyarzún, C., *et al.* (2013) 5'-Ectonucleotidase Mediates Multiple-Drug Resistance in Glioblastoma Multiforme Cells. *Journal of Cellular Physiology*, **228**, 602-608. <https://doi.org/10.1002/jcp.24168>
- [39] Turcotte, M., Allard, D., Mittal, D., *et al.* (2017) CD73 Promotes Resistance to HER2/ErbB2 Antibody Therapy. *Cancer Research*, **77**, 5652-5663. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-0707>
- [40] Siu, L.L., Burris, H., *et al.* (2018) Abstract CT180: Preliminary Phase 1 Profile of BMS-986179, an Anti-CD73 Antibody, in Combination with Nivolumab in Patients with Advanced Solid Tumors. *Cancer Research*, **78**, CT180.
- [41] Overman, M.J., LoRusso, P., Strickler, J.H., *et al.* (2018) Safety, Efficacy and Pharmacodynamics (PD) of MEDI9447 (Oleclumab) Alone or in Combination with Durvalumab in Advanced Colorectal Cancer (CRC) or Pancreatic Cancer

- (PANC). *Journal of Clinical Oncology*, **36**, 4123-4123. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4123
- [42] Stewart, S., Buonpane, R., Zhou, J., *et al.* (2021) Abstract LB174: Discovery and Preclinical Characterization of INCA00186, a Humanized Monoclonal Antibody Antagonist of CD73, as a Cancer Immunotherapy. *Cancer Research*, **81**, LB174. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2021-LB174>