

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2025.12.001

· 专家论坛 ·

免疫检查点LAG-3的功能机制与临床应用

任晓华¹, 王皞鹏^{1,2} (1. 昌平实验室, 北京 102206; 2. 上海科技大学 生命科学与技术学院, 上海 200031)



王皞鹏 昌平实验室领衔科学家、上海科技大学长聘副教授、清华大学免疫研究所兼聘教授。长期聚焦于肿瘤免疫治疗,获国家自然科学基金委员会青年科学基金项目(A类)(原国家杰出青年科学基金项目),入选国家高层次人才。国家重点研发计划“合成生物学重点专项”专家组成员,中国生物医药产业链创新与转化联盟免疫治疗药物分会副主任委员,中国细胞生物学学会细胞与基因治疗分会和免疫细胞生物学会委员,中国生物化学与分子生物学会分子免疫学专业分会委员,中国抗癌协会肿瘤代谢专业委员会委员。近年来以通信(含共同通信)作者在 *Cell*、*Immunity*、*Cell Res*、*Nat Struct Mol Biol*、*Dev Cell* 等高影响力期刊发表研究成果;也应邀为 *Nat Metab*、*Cell Stem Cell*、*Cell Res*、*Immunol Rev*、*Trends Cancer* 等权威杂志撰写免疫治疗综述及评述。

[摘要] 淋巴细胞活化基因-3(LAG-3, 又称CD223), 在调控T细胞功能和维持免疫稳态中发挥关键作用, 被公认为继程序性死亡蛋白-1(PD-1)和细胞毒性T淋巴细胞抗原-4(CTLA-4)之后最具潜力的共抑制性免疫检查点。LAG-3在活化的T细胞和肿瘤微环境中的耗竭性T细胞(T_{ex})表面高表达, 其抑制功能是肿瘤逃逸免疫监视的关键机制。与PD-1和CTLA-4相比, LAG-3在调控T细胞受体(TCR)信号强度、限制T细胞增殖及效应因子分泌方面具有独特的作用模式, 因此被普遍认为是继PD-1和CTLA-4之后最具临床开发潜力的免疫检查点靶点之一。近年来, 随着对LAG-3分子结构、胞外区配体相互作用[如主要组织相容性复合体II类分子(MHC II类分子)、纤维蛋白原样蛋白1(FGL1)等]以及胞内信号转导机制认识的不断深入, 多种靶向LAG-3的单克隆抗体已进入临床研究阶段, 并在与PD-1抑制剂联合治疗中显示出良好的应用前景。本文将系统地总结并探讨LAG-3的分子结构、配体相互作用和信号通路的分子机制, 以及其靶向药物和临床疗法的最新研究进展和应用前景, 旨在为LAG-3靶向疗法的深入研究和未来临床策略优化提供有力的参考。

[关键词] 淋巴细胞活化基因-3; 免疫检查点; 肿瘤免疫疗法

[中图分类号] R730.2; R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025) 12-1211-10

Molecular mechanisms and clinical applications of the immune checkpoint LAG-3

REN Xiaohua¹, WANG Haopeng^{1,2} (1. Changping Laboratory, Beijing 102206, China; 2. School of Life Science and Technology, ShanghaiTech University, Shanghai 200031, China)

[Abstract] Lymphocyte activation gene-3 (LAG-3, CD223) plays a pivotal role in regulating T-cell function and maintaining immune homeostasis and is widely recognized as the most promising co-inhibitory immune checkpoint following programmed death-1 (PD-1) and cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4). LAG-3 is highly expressed on activated T cells and exhausted T cells (T_{ex}) within the tumor microenvironment, where its inhibitory activity constitutes a critical mechanism underlying tumor immune evasion. In contrast to PD-1 and CTLA-4, LAG-3 exhibits distinct regulatory features in modulating T-cell receptor (TCR) signaling strength and restricting T-cell proliferation and effector cytokine production. Consequently, LAG-3 is broadly regarded as one of the most clinically promising immune checkpoint targets beyond PD-1 and CTLA-4. In recent years, advances in the understanding of LAG-3 molecular structure, extracellular ligand interactions (e. g., major histocompatibility complex class II [MHC II] and fibrinogen-like protein 1 [FGL1]), and intracellular signaling mechanisms have substantially accelerated the development of LAG-3-targeted therapies. Multiple monoclonal antibodies against LAG-3 have entered clinical trials and have demonstrated encouraging therapeutic potential, particularly in combination with PD-1 inhibitors. This review systematically summarizes and discusses the molecular structure of LAG-3, its ligand interactions and downstream signaling pathways, as well as recent advances and future prospects in LAG-3-targeted drugs and clinical therapeutic strategies, with the aim of providing a comprehensive reference for further mechanistic studies and the optimization of

[基金项目] 昌平实验室资助

[作者简介] 任晓华(2000—), 男, 学士, 博士生, 主要从事肿瘤免疫学相关的研究

[通信作者] 王皞鹏(扫描获取作者联系方式)



future LAG-3-based immunotherapies.

[Key words] lymphocyte activation gene-3 (LAG-3); immune checkpoint; tumor immunotherapy

[Chin J Cancer Biother, 2025, 32(12): 1211-1220. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.12.001]

免疫检查点是维持免疫稳态、防止过度免疫反应和自身免疫的重要调控分子,但在肿瘤微环境中,其异常激活成为肿瘤免疫逃逸的关键机制^[1]。肿瘤细胞可诱导免疫检查点分子在肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)表面高表达,抑制效应T细胞功能,从而削弱抗肿瘤免疫应答^[2]。免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)通过阻断抑制性信号通路,重新激活抗肿瘤免疫,已成为肿瘤治疗的重要策略^[3]。自细胞毒性T淋巴细胞抗原-4(CTLA-4)抗体ipilimumab获批以来^[4],ICI在多种恶性肿瘤的治疗中取得了突破性进展。随后程序性死亡蛋白-1(PD-1)/程序性死亡蛋白配体-1(PD-L1)抗体在黑色素瘤、非小细胞肺癌等多种肿瘤中取得显著疗效,但仅部分患者获益,且耐药问题普遍存在^[4],提示亟须开发新的免疫检查点靶点和联合治疗策略。

淋巴细胞活化基因-3(lymphocyte activation gene-3, LAG-3)是一种重要的抑制性免疫检查点分子,最早由TRIEBEL等报道^[5]。LAG-3属于免疫球蛋白超家族,是CD4的同源分子,但其结构和功能与CD4存在显著差异^[6]。LAG-3主要表达于活化或耗竭状态的T细胞中,在肿瘤和慢性感染中与PD-1协同介导免疫功能障碍^[7]。结构解析工作阐明,LAG-3具有跨膜二聚化特性,并可调控其对配体的结合和抑制功能^[8]。除主要组织相容性复合体II(MHC II)类分子外^[9],纤维蛋白原样蛋白1(fibrinogen-like protein 1, FGL1)也被鉴定为LAG-3的高亲和力免疫抑制配体,构成FGL1-LAG-3免疫检查点轴^[10]。机制研究进一步揭示,LAG-3的抑制作用是通过与T细胞受体(TCR)-CD3复合体在免疫突触内发生顺式关联,驱动淋巴细胞特异性酪氨酸激酶(LCK)从共受体上解离,由此有效削弱T细胞信号传导^[11]。2022年,抗LAG-3抗体relatlimab联合抗PD-1抗体nivolumab获FDA批准用于黑色素瘤治疗,确立了LAG-3作为第三个获批用于肿瘤治疗的免疫检查点靶点^[12],这一里程碑事件标志着LAG-3在肿瘤免疫治疗中的重要地位得到确认。

本文将系统综述LAG-3的生物学特性、信号转导机制、在肿瘤免疫中的作用,以及基于LAG-3的免疫治疗药物研发进展和临床应用现状,为深入理解LAG-3在肿瘤免疫中的作用机制以及开发更有效的免疫治疗策略提供参考。

1 LAG-3的结构与配体

1.1 LAG-3结构

LAG-3是一种I型跨膜糖蛋白,分子量约为50 000,包含525个氨基酸残基。该基因编码位于12号染色体p13.32区域,与同样位于12号染色体的CD4基因显示出结构同源性。LAG-3蛋白结构包括胞外区、跨膜区和胞内区三个主要部分。

LAG-3的胞外区由四个免疫球蛋白(Ig)样结构域(D1、D2、D3、D4)构成^[6]。其中D1结构域与CD4的D1结构域具有约20%的氨基酸序列同源性,是LAG-3结合MHC的关键区域。D1结构域中包含独特的、富含脯氨酸的“额外环状结构”(extra loop),该结构(特别是Pro111位点)被证实赋予LAG-3对其主要配体MHC II类分子极高的亲和力,其亲和力比CD4高^[13]。

跨膜区由疏水性氨基酸组成,将LAG-3锚定于细胞膜上。LAG-3跨膜区在序列上缺乏CD4跨膜区所具备的保守半胱氨酸或组氨酸残基,从而无法与LCK形成共价或非共价关联^[14],这种结构上的不关联,使LAG-3可能通过与TCR-CD3复合体结合,主动驱动共受体(如CD4/CD8)与LCK的解离,进而发挥其信号抑制作用^[11]。这一关键结构特征提示LAG-3抑制性功能所依赖的非经典性信号转导机制^[14]。

LAG-3的胞内区长度相对较短,约含54个氨基酸残基,且缺失经典的免疫受体酪氨酸抑制基序(immune receptor tyrosine-based inhibitory motif, ITIM)和免疫受体酪氨酸转换基序(immunoreceptor tyrosine-based switch motif, ITSM)^[14]。其抑制信号的转导依赖于一系列共存的、非经典的结构单元所形成的精密调控模块:(1)位于近膜端的富含碱性残基信号基序(basic residue-rich sequence, BRS),其正电荷特性使其能与细胞膜内侧的酸性磷脂结合,在静息状态下充当分子锚点,负责将下游信号元件隔离在膜中^[15];(2)紧随BRS之后的是介导抑制信号的核心功能区域,该区域被证实包含近膜端的FSALE(Phe-Ser-Ala-Leu-Glu)和KIEELE(Lys-Ile-Glu-Glu-Leu-Glu)基序^[14,16];(3)在胞内区的C-末端还存在一个非典型保守的谷氨酸-脯氨酸重复序列(Glu-Pro repeat, EP),其功能被认为与LAG-3的细胞内转运、膜表面稳定性或信号转导的精细调控有关^[16]。

LAG-3在T细胞表面发挥抑制功能的活性形式与

其寡聚化状态密切相关。早期研究^[17]推测LAG-3可能通过D1结构域进行二聚化或形成更高阶的聚集体,但这一观点已被后续的结构生物学新发现所修正。对人源LAG-3胞外区的晶体结构解析,明确了其二聚化界面并非位于配体结合的D1结构域,而是定位于胞外区的D2结构域,这一发现排除了MHC II类分子结合与LAG-3寡聚化直接相关的假设^[18]。进一步针对小鼠糖基化LAG-3的高分辨率结构分析发现,LAG-3蛋白D2区域上的疏水残基介导同源二聚化,以及D2区域存在关键的糖基化,增强了D1-D2界面的接触面积和稳定性,进而正确定位D1区域以结合配体^[8]。近期利用冷冻电镜解析的人源LAG-3/favezelimab复合物进一步补充了这一结构模型:LAG-3的D3-D4区因高度柔性呈现为延伸、构象不稳定的“摆动”区段,表明D3-D4区可能提供较大的构象自由度,使D1-D2区能够在配体识别、二聚化或受体排列过程中实现必要的空间调整^[19]。而有研究^[20]发现,LAG-3的二聚体结构对于其在CD8⁺ T细胞上与TCR-CD3复合体的偶联至关重要,而缺乏二聚化能力的LAG-3突变体将无法有效抑制T细胞信号。这种通过D2二聚化来调控远端D1结合活性并介导近端TCR复合体相互作用的机制,构成了LAG-3抑制T细胞激活的独特分子基础^[14]。

1.2 LAG-3配体及其结合机制

1.2.1 MHC II类分子-LAG-3轴介导的T细胞抑制机制

LAG-3的抑制功能是通过与其胞外区结合一系列跨膜或可溶性配体来实现的^[8-9]。MHC II类分子是LAG-3发现后的首个被确认的配体^[14]。同CD4的结构同源性表明,LAG-3应具有结合MHC II类分子的能力,这一构想随即通过细胞黏附实验得以验证^[21]。相比CD4,LAG-3的N端D1域存在一个额外的环状结构^[22]。随后的研究^[23]表明,LAG-3优先识别稳定的肽-MHC II类分子复合物(peptide-MHC II类分子 complex, pMHC II类分子),同时LAG-3和CD4并不竞争同一个MHC II类分子结合位点,其通过其胞内结构域传递抑制信号来特异性抑制响应这些稳定抗原的CD4⁺ T细胞。通过结构解析发现,LAG-3通过其D1域以一个不同于CD4的结合界面与MHC II类分子 α 链区域特异结合并且与CD4在MHC II类分子的结合界面存在重叠^[24-25],并明确了LAG-3二聚体通过其两个D1域同时结合两个MHC II类分子^[25]。而进一步解析结构表明,LAG-3和CD4不能同时与MHC II类分子结合^[24-25],通过一系列实验和靶向MHC II类分子的特异性抗体44H10,已经证明LAG-3介导的CD4-MHC II类分子相互作用的阻断^[24, 26]。根据LAG3-MHC II类分子相互作用($KD \approx 5 \sim 50 \mu\text{mol/L}$)以及CD4-MHC II类分子相互作用($KD > 200 \mu\text{mol/L}$)^[18],

这一结论表明LAG-3似乎不可避免地会与CD4竞争结合MHC II类分子。综上所述,在生理激活的情况下,LAG-3是否可以和CD4与MHC II类分子的竞争仍需要进一步实验来验证。

除CD4⁺ T细胞外,LAG-3还可抑制CD8⁺ T细胞的活化^[27],在重组激活基因全敲小鼠中,CD8⁺ T细胞数量显著升高并表现出自发活化特征。同时另一研究^[28]指出,缺失MHC II类分子的CD8⁺ T细胞在淋巴减少环境中发生显著的过度增殖。而在同源MHC I类分子存在的情况下,MHC II类分子对LAG-3⁺ CD8⁺ T细胞反应仅表现出有限的抑制作用,相比之下,同源MHC II类分子对CD4⁺ T细胞反应所施加的抑制则更为强烈^[23]。近期研究^[11]表明,LAG-3在不依赖MHC II类分子的情况下与TCR-CD3复合物物理接触,并阻断CD4/CD8向TCR递送LCK,从而降低CD3 ζ 链磷酸化并抑制T细胞活化。特异性靶向LAG-3 D2域的小鼠单克隆抗体C9B7W可破坏LAG-3的同源二聚体结构,并降低其在TCR复合物中的定位^[20]。目前,尚未探清LAG-3中介导与TCR-CD3复合体相互作用的区域和残基。这一发现解释了LAG-3与PD-1/CTLA-4的功能差异^[11],并表明pMHC II类分子-LAG-3结合可能在LAG-3表达量受限的T细胞中放大其抑制效应,构成顺式信号调控与配体依赖增强的双层机制,并对今后靶向LAG-3的免疫治疗策略具有重要意义。

1.2.2 FGL1-LAG-3轴介导的T细胞抑制机制

FGL1是近年来发现的LAG-3配体,主要由肝细胞分泌,在多种肿瘤细胞中也高表达。FGL1是同源二聚体蛋白,正常情况下在血浆中维持较高浓度,参与肝再生和急性期反应。2019年,FGL1被鉴定为LAG-3的主要非MHC II类分子类配体,研究^[10]显示,FGL1能以较高亲和力结合LAG-3,并显著抑制T细胞增殖与效应功能,同时在多种实体瘤中异常高表达,阻断FGL1-LAG-3相互作用可恢复T细胞活性并增强抗PD-1治疗效果。FGL1蛋白包含一个介导寡聚化的卷曲-卷曲结构域(coil-coil domain, CCD)以及一个纤维蛋白原样结构域(fibrinogen-like domain, FD)。通过对LAG-3胞外晶体结构的解析发现,FD的P次级结构域上的负电荷残基与LAG-3 D1区域的loop 2区上的正电荷残基具有相互作用,D2区域的N端也参与了和LAG-3的结合^[29]。同时研究指出,FGL1的CCD区域介导了其寡聚化,寡聚化的FGL1对LAG-3的结合亲和力高于单体FD,增强了LAG-3聚集并有效抑制T细胞活化^[6, 29]。靶向LAG-3的抗体C9B7W可结合LAG-3的D2区域,其不阻断LAG-3与MHC II类分子但抑制了LAG-3的功能^[10],随后的工作证明,C9B7W同时阻断pMHC II类分子-LAG3和FGL1-LAG-3,但阻断pMHC II类分子

LAG-3的效率更高;进一步对比突变LAG-3细胞中pMHC II类分子和FGL1的作用,表明pMHC II类分子而非FGL1是LAG-3的主要功能性配体^[9]。通过结构研究发现,C9B7W的抗肿瘤活性主要依赖于其在LAG-3结合MHC II类分子或FGL1后干扰其同源二聚体结构,从而阻断抑制性信号^[8]。而在F-盒蛋白38(F-box protein 38, FBXO38)-FGL1轴的研究^[30]表明,FBXO38通过介导FGL1的泛素化降解来调控其稳定性,而对肿瘤细胞中FBXO38的缺失会导致FGL1异常积累,从而增强其介导的免疫抑制作用。结合高维组织成像所揭示的FGL1⁺肿瘤细胞与CD8⁺ TIL的空间共定位^[31],这些证据共同支持FGL1在肿瘤微环境中显著促进免疫抑制。最新研究发现,膜结合型FGL1能够触发LAG-3的K490位点泛素化,而可溶性FGL1则不能,这提示FGL1可能需要在细胞膜上聚集或与其他分子(如MHC II类分子)协同才能有效激活LAG-3的抑制功能;此外,FGL1触发LAG-3泛素化的过程需要MHC II类分子阻断解除,暗示FGL1可能通过改变LAG-3构象来促进泛素化,而非直接招募卡西塔斯B淋巴瘤蛋白(Casitas B-Lymphoma, CBL)^[11]。

总之,目前认为MHC II类分子和FGL1在不同生理和病理条件下可能发挥不同程度的作用:在生理性免疫应答中,MHC II类分子是主要配体;而在肿瘤微环境中,特别是在肝癌等FGL1高表达的肿瘤中,FGL1可能发挥更重要的作用。

1.2.3 其他配体介导的T细胞抑制机制

半乳糖凝集素-3(galectin-3, Gal-3)^[32]、肝窦内皮细胞C型凝集素(liver and lymph node sinusoidal endothelial cell C-type lectin, LSECtin)^[33]、

α -突触核蛋白(alpha-synuclein, α -syn)^[34]同样被鉴定为LAG-3的潜在配体。然而,这些分子作为LAG-3潜在配体的分子机制尚未完全阐明。Gal-3被报道可通过与LAG-3协同抑制CD8⁺ T细胞功能,从而促进肿瘤免疫抑制^[32]。黑色素瘤细胞高表达的LSECtin可与CD8⁺ T细胞上的LAG-3结合,导致CD8⁺ T细胞IFN- γ 分泌显著下降,使其功能被抑制^[23]。随后证实眼部肿瘤中LSECtin、Gal-3、人类白细胞抗原II类分子(human leukocyte antigen class II, HLA-II)在肿瘤细胞和免疫细胞上也伴随LAG-3的高表达而显著上调^[35]。最新研究^[36]表明,肝窦内皮细胞上的LSECtin通过与CD4⁺ T细胞(主要是Th17亚群)表面的LAG-3结合,显著抑制Th17细胞在肝内的过度扩增和炎症因子分泌。 α -syn曾被提出以高亲和力结合LAG-3并驱动帕金森病相关的 α -syn病理播散^[34,37];然而,后续研究验证得出LAG-3在人类及小鼠神经元中几乎不表达,且敲除LAG-3完全不影响 α -syn病理传播与神经元丢失^[38]。最新研究^[39]证实,类淀粉前体样蛋白1(amyloid precursor-like protein 1, Aplp1)是LAG-3的关键辅助受体,两者形成复合物大幅增强 α -syn预制前体纤维(α -syn preformed fibrils, α -syn PFF)在神经元间的结合、内吞和细胞间传播,同时在PD小鼠模型中,外周血 α -syn PFF通过内皮LAG-3介导的内吞加剧脑内 α -syn病理和神经退化^[40]。综合现有证据,LSECtin、Gal-3与 α -syn PFF的作用机制缺乏充分的结构和功能验证,其具体机制及生理病理学意义有待进一步明确。图1归纳了主要免疫检查点受体及其配体。

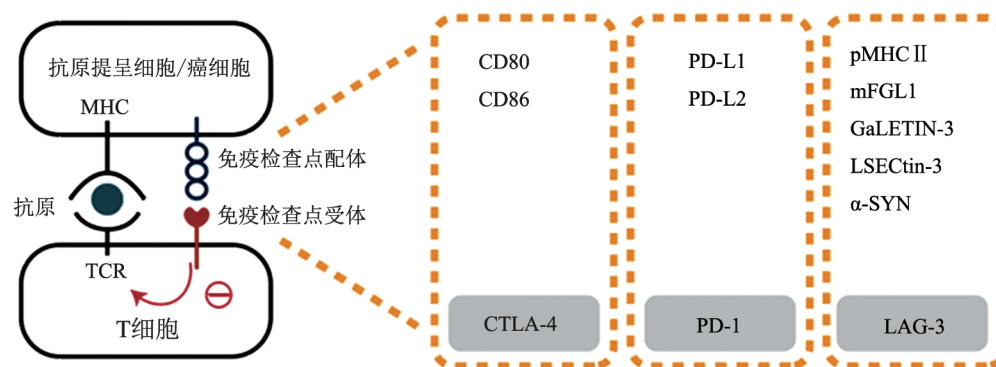


图1 免疫检查点与配体的结合

2 LAG-3信号转导机制

LAG-3通过多种机制抑制T细胞的活化和效应功能,其信号转导通路的复杂性近年来逐渐被揭示。与传统免疫检查点分子(如PD-1、CTLA-4)不同,LAG-3

的胞内区不含经典的ITIM或ITSM,而是通过独特的功能性基序介导抑制信号^[14]。

2.1 LAG-3的基底信号与配体诱导信号

LAG-3的信号转导与抑制功能可分为两种模式:基底信号(tonic signaling)和配体诱导的信号

(ligand-induced signaling)。

基底信号产生的抑制是指LAG-3在未与配体结合时即对T细胞产生一定程度的抑制作用^[11]。这种抑制可能通过LAG-3与TCR-CD3复合物在T细胞表面处于同样的位置造成的。研究^[11]发现,即使在缺乏MHC II类分子或其他已知配体的情况下,LAG-3缺失的T细胞仍表现出增强的活化和增殖能力,提示LAG-3具有配体非依赖性的内在抑制功能。这种持续性抑制可能通过LAG-3胞内区的基本抑制基序(如EP基序)调控T细胞的活化阈值。配体诱导的抑制则是LAG-3与配体(如MHC II类分子、FGL1)结合后触发的更强、更特异的抑制信号。近年来的研究^[15]揭示,配体诱导的LAG-3功能依赖于关键的泛素化修饰事件。

2.2 LAG-3信号基序及其功能

LAG-3的胞内端包含系统发育上保守但功能尚未明确定义的关键基序,包括近膜端的BRS和FSALE基序(含有潜在的丝氨酸磷酸化位点)^[14,16],KIEELE基序(含有泛素化位点K490)以及C端重复的EP基序^[14,16,41-42]。早期研究^[42]通过酵母双杂交筛选得到LAG-3相关蛋白(LAG-3-associated protein, LAP)能特异性地结合LAG-3胞内区段中存在EP重复序列基序,但此项研究并未得到后续研究的进一步验证。

LAG-3信号转导的核心机制是配体诱导的K490位点K63连接多聚泛素化^[15]。此发现是LAG-3功能研究的重大突破。首先,泛素化作为LAG3信号的分子开关:在静息状态下,LAG-3的胞内区FSALE基序通过疏水作用嵌入细胞膜,处于“隐藏”状态,无法招募下游信号分子,通过对FSALE基序的突变实验证明了FSALE是LAG-3抑制功能的核心执行元件^[43]。当LAG-3与配体(MHC II类分子或膜结合型FGL1)结合后,T细胞激活触发CBL家族E3泛素连接酶(主要是CBL-b和c-CBL)的磷酸化和招募。CBL介导LAG-3 K490位点的K63连接多聚泛素化,这种非降解性泛素化修饰导致FSALE基序从膜上释放进入胞质,暴露给下游抑制性信号分子。其次,LAG-3泛素化缺失的突变体(将K490突变为精氨酸)显著丧失抑制功能,在肿瘤模型中的表现与LAG-3完全敲除小鼠相似。这直接证明了泛素化对LAG-3抑制功能的必需性。同期研究^[44]表明,PD-1/LAG-3共信号重编程的T细胞和PD-1/PD-L1抗体治疗无反应的非小细胞肺癌(NSCLC)患者的T细胞中均观察到c-Cbl/Cbl-b的高表达和富集。FSALE基序释放后的具体下游效应分子仍在研究中,目前认为可能包括:(1)干扰LCK激酶的募集和活化(EP基序机制)^[11];(2)破坏CD3 ϵ -LCK液-液相分离凝聚体的形成,从而抑制TCR近端信号放大^[45];(3)可能招募其他抑制性磷酸酶或衔接蛋白。

LAG-3胞内区的EP基序(Glu-Pro二肽重复序列)是其抑制功能的另一关键结构。实验证据^[11]显示,LAG-3缺失的T细胞在最适TCR刺激条件下表现出持续的钙离子内流、持续的ZAP70、AKT和ERK磷酸化,证实LAG-3在TCR近端信号节点发挥抑制作用。该效应取决于高度酸性的EP基序能够通过静电作用与CD4/CD8碱性的胞内端结合,并降低TCR-CD3-CD4/CD8复合物周围的局部pH,从而破坏共受体与LCK之间的相互作用。

综合当前研究(图2),LAG-3的信号转导可概括为以下模型。在静息状态(未与配体结合)时,LAG-3定位于TCR-CD3复合体附近,其EP基序维持基础抑制,设定T细胞活化阈值。在激活状态(配体结合)时,LAG-3与稳定pMHC II类分子或膜结合型FGL1结合后,T细胞活化诱导CBL磷酸化并招募至LAG-3,介导K490位点K63泛素化。泛素化触发FSALE基序从膜上释放,激活LAG3下游信号^[15]。

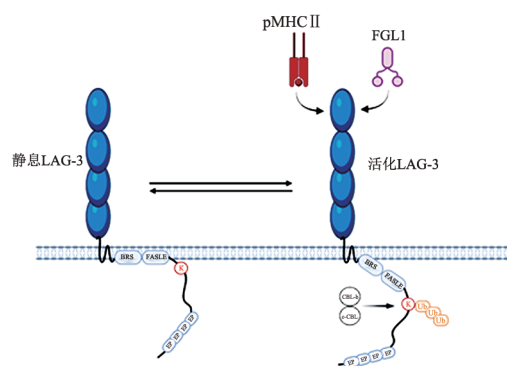


图2 LAG-3分子信号转导机制

在LAG-3胞外的D4区域和跨膜区之间存在一个连接肽(connecting peptide, CP),在CP区域LAG-3会被切割成两个片段,形成可溶性LAG-3(soluble LAG-3, sLAG-3)^[17]。后续研究^[46]发现,两种关键的金属蛋白酶ADAM10和ADAM17负责LAG-3在CP区域的剪切。在不能裂解的LAG-3突变体(non-cleavable LAG-3, LAG-3^{NC})T细胞中,其增殖和细胞因子产生(如IL-2、IFN- γ)显著低于野生型LAG-3 T细胞。而在转入LAG-3^{NC}的小鼠中,PD-1阻断治疗表现出抵抗,并且不能产生有效的抗肿瘤免疫反应。同时在头颈部鳞状细胞癌患者的外周血中,CD4⁺FOXP3⁺ T细胞上的高LAG-3表达与低ADAM10表达呈负相关,与较差的预后有关^[47]。目前研究数据倾向于sLAG-3作为肿瘤和炎症相关疾病早期诊断或预后的生物标志物^[48-52],而单体的sLAG-3的功能效应则需要进一步的研究。

LAG-3在多种淋巴系和非淋巴系细胞中广泛表

达,并在肿瘤或慢性病毒感染导致的持续抗原刺激条件下,其表达是CD4⁺和CD8⁺ T细胞耗竭的标志^[53-54];此外,LAG-3在调节性T细胞(Treg细胞)^[55-57]以及CD4⁺ I型调节性T细胞(type 1 Treg细胞,Tr1细胞)和部分NK细胞、NKT细胞、B细胞和pDC上均有表达^[58]。然而,在非T细胞的研究中,LAG-3的功能尚未明确。早期研究^[59]指出,CD4⁺ CD25⁻ T细胞上LAG-3异位表达可以显著抑制它们的增殖,并赋予它们对效应T细胞的抑制能力。另一研究^[55]指出,IL-27信号能上调Treg细胞表面的LAG-3表达,并通过促进其抑制性分子及相关转录程序,显著增强Treg细胞的免疫抑制能力。近年研究^[60]发现,LAG-3通过抑制Myc依赖的代谢程序来维持Treg细胞的稳定性和抑制功能。在小鼠的脾脏和胸腺中,约10%的NK细胞表达LAG-3^[61]。单细胞转录组数据^[62]表明,这些细胞表现出与T细胞耗竭相似的状态与较低效应功能。体外或小鼠模型显示,用LAG-3-Fc或阻断性抗体可以在某些条件下恢复或增强NK细胞的IFN- γ 产生和增殖指标^[63]。

研究^[64]发现,在B细胞中存在一类天然调节性B细胞,它们特异性表达抑制性受体LAG-3以及其他检查点分子(如CD200、PD-L1、PD-L2),此类细胞在感染后数小时内无需增殖即可上调IL-10的表达,并具有独特的转录和表观遗传特征。在类风湿关节炎患者中,LAG-3⁺ B细胞显著减少,且与疾病活动度呈负相关^[65]。目前,对LAG-3在非T细胞中的功能效应认识仍非常有限,相关机制研究尚处早期。其生物学作用、治疗潜力以及不同的细胞治疗方向尚未被系统阐明,未来需要更深入的研究与策略开发。

3 基于LAG-3的免疫治疗

3.1 靶向LAG-3治疗策略

LAG-3作为抑制性受体,其在肿瘤^[7,54]、自身免疫性疾病^[66]、慢性病毒感染^[67]以及神经退行性疾病^[34]中都起到重要作用。在肿瘤微环境中,LAG-3以及其他抑制性受体[PD-1、T细胞免疫球蛋白和ITIM结构域蛋白(T cell immunoglobulin and ITIM domain protein, TIGIT)和细胞免疫球蛋白黏蛋白-3(T cell immunoglobulin mucin-3, TIM3)]的持续表达通常与T细胞耗竭表型一致^[54]。在TIL上,LAG-3的高表达抑制CD4⁺和CD8⁺ T细胞分泌生长因子^[68]。更多研究^[69-70]指出,TIL上LAG-3的高表达在多种癌症中与不良预后和无病生存期短有关。目前,LAG-3成为继PD-1和CTLA-4后的第3个获批临床应用的免疫检查点。在多项临床前研究^[59,68]中,LAG-3单一拮抗剂疗法展现的抗肿瘤效果有限,而与PD-1阻断剂联合应用时,实

验小鼠模型中可观察到显著的肿瘤清除现象,并实现了生存期的显著延长。

研究^[71]表明,LAG-3在耗竭CD8⁺ T细胞中通过维持关键转录因子TOX的表达促进耗竭性T细胞(T_{EX})的形成,并通过调控CD94/NKG2受体轴,调节T_{EX}的细胞毒性,其增殖也受到PD-1的抑制;此外,PD-1和LAG-3缺陷型的CD8⁺ T细胞上可以观察到肿瘤清除的增强以及IFN- γ 表达的上调^[72]。而针对临床样本的转录组分析^[73]中,阻断LAG-3和PD-1会诱导CD8⁺ T细胞呈现细胞毒性基因与耗竭基因的共表达状态,这种状态同时解除对细胞毒活性和增殖能力的抑制,并导致IFN- γ 分泌增强以及杀伤能力提升,从而显著增强抗肿瘤免疫应答。

3.2 LAG-3单克隆抗体

针对LAG-3的单克隆抗体是目前研发最为成熟的LAG-3靶向治疗药物。这些抗体通过阻断LAG-3与其配体的相互作用,解除对T细胞的抑制,恢复抗肿瘤免疫应答。目前,relatlimab是全球首个获批的抗LAG-3单克隆抗体。该抗体是百时美施贵宝公司开发的一种人IgG4抗体,其通过高亲和力结合LAG-3的胞外域,阻断其与MHC II类分子和FGL1等配体的相互作用。该抗体已获美国FDA批准与nivolumab(抗PD-1抗体)联用治疗黑色素瘤患者^[74]。Relatlimab正在多种实体瘤中进行临床试验,包括NSCLC、肾细胞癌、头颈部鳞癌、胃癌等;此外,还有其他一系列抗体在临床验证中:fianlimab是由Regeneron公司开发的全人源IgG4抗LAG-3单克隆抗体^[75];ieramilimab(LAG525)是由Novartis公司开发^[76],正在多项临床试验中评估其单药及与抗PD-1抗体spartalizumab^[77]联合的疗效;Favezelimab(MK-4280)则由Merck公司开发,正在与抗PD-1抗体pembrolizumab联合用于多种实体瘤的临床研究^[78]。

除LAG-3单克隆抗体外,针对LAG-3和第二种抑制性检查点受体的双特异性抗体正在开发中,如靶向PD-1和LAG-3的特异性抗体tebotelimab^[79]以及靶向PD-L1和LAG-3的FS118^[80]。

3.3 LAG-3激活抗体

近年来,抑制性免疫检查点受体的激动剂逐渐成为自身免疫性疾病治疗中备受关注的潜在药物策略。早期报道一种LAG-3激动型抗体——IMP761(由Immutep公司研发)^[81],其能显著抑制原代T细胞及多种T细胞系的增殖与活化;此外,IMP761的治疗潜力还在非人灵长类动物(食蟹猴)迟发型超敏反应模型中得到评估,IMP761治疗组中约50%的食蟹猴DTH相关红斑表现出完全缓解。近期研究^[45]提出了一种新型双特异T细胞抑制抗体(bispecific T cell

silencer, BiTS)。该抗体同时结合LAG-3与TCR/CD3复合体,通过在同一T细胞膜上强制拉近二者的空间邻近性(cis-proximity),增强了LAG-3对TCR信号的抑制作用。与单纯依赖配体结合不同,BiTS利用LAG-3的内在抑制能力,促进TCR早期信号分子(如LCK)从受体复合体中解离,从而显著提高T细胞激活阈值。

3.4 LAG-3治疗相关的生物标志物

识别能够预测LAG-3靶向治疗疗效的生物标志物对于患者筛选、疗效监测和克服耐药至关重要。目前研究的生物标志物包括sLAG-3、LAG-3的表达模式及新兴的LAG-3泛素化标志物。

sLAG-3是LAG-3胞外域被金属蛋白酶ADAM10和ADAM17切割释放到血清和其他体液中的形式^[46]。多种肿瘤患者血清sLAG-3水平升高,包括肾细胞癌、黑色素瘤、淋巴瘤等。高sLAG-3水平与肿瘤负荷、疾病进展和不良预后相关。sLAG-3可能反映TIL的激活状态和耗竭程度。同时,系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、慢性病毒感染等患者sLAG-3水平升高。部分研究显示,免疫治疗后sLAG-3水平变化可能预测疗效,但结论尚不一致。

LAG-3蛋白在TIL上的表达模式也可以作为生物标志物。在多种实体瘤中,20%~60%的CD8⁺ TIL表达LAG-3。三重阳性(LAG-3⁺/PD-1⁺/TIM-3⁺)TIL比例与更严重耗竭相关^[82]。在PD-1/PD-L1单药治疗中,LAG-3⁺ TIL比例高的患者对PD-1单药应答率可能较低,因此,高LAG-3表达可能是PD-1单药耐药的机制之一。在LAG-3 + PD-1双阻断治疗中,理论上LAG-3⁺/PD-1⁺双阳性TIL比例高的患者更可能从双阻断中获益,这个设想需要进一步验证。

本研究团队^[11]发现,LAG-3泛素化通路有可能是一个新型的疗效预测标志物。基于LAG-3功能依赖K490位点泛素化的发现,LAG-3泛素化状态及该通路相关分子CBL可能成为重要的预测性生物标志物。通过肿瘤组织分析,发现LAG-3^{high}/CBL^{high}患者接受LAG-3/PD-1双阻断治疗后应答率更高。治疗后这一群体的T_{EX}和祖细胞样T_{EX}减少,增殖性T细胞和效应T细胞增加。

4 展望

LAG-3作为第三个成功进入临床应用的免疫检查点靶点,为肿瘤免疫治疗开辟新的途径。Opdualag (relatlimab + nivolumab固定剂量组合,百时美施贵宝公司)的获批标志着LAG-3 + PD-1双阻断策略的成功,为更多患者提供了治疗选择。然而,LAG-3的生物学复杂性、与其他检查点的协同作用机制、最佳生

物标志物的识别等问题仍需深入研究。

未来,随着对LAG-3信号转导机制(特别是泛素化调控、配体选择性等)的深入理解,以及高通量组学分析技术和人工智能在生物标志物开发中的应用,LAG-3靶向治疗有望实现更精准的患者分层和个体化治疗方案制定。创新的联合治疗策略、新型LAG-3靶向药物以及在其他疾病领域的探索,将进一步拓展LAG-3的临床应用价值。

[参考文献]

- [1] PARDOLL D. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy[J]. Nat Rev Cancer, 2012, 12(4): 252-264. DOI: 10.1038/nrc3239.
- [2] GAJEWSKI T, SCHREIBER H, FU Y X. Innate and adaptive immune cells in the tumor microenvironment[J]. Nat Immunol, 2013, 14(10): 1014-1022. DOI: 10.1038/ni.2703.
- [3] LEACH D R, KRUMMEL M F, ALLISON J P. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade[J]. Science, 1996, 271(5256): 1734-1736. DOI: 10.1126/science.271.5256.1734.
- [4] ANSELL S M, HURVITZ S A, KOENIG P A, et al. Phase I study of ipilimumab, an anti-CTLA-4 monoclonal antibody, in patients with relapsed and refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma[J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(20): 6446-6453. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1339.
- [5] TRIEBEL F, JITSUKAWA S, BAIXERAS E, et al. LAG-3, a novel lymphocyte activation gene closely related to CD4[J]. J Exp Med, 1990, 171(5): 1393-1405. DOI: 10.1084/jem.171.5.1393.
- [6] TOPALIAN S L, HODI F S, BRAHMER J R, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer[J]. N Engl J Med, 2012, 366(26): 2443-2454. DOI: 10.1056/NEJMoa1200690.
- [7] GROSSO J F, GOLDBERG M V, GETNET D, et al. Functionally distinct LAG-3 and PD-1 subsets on activated and chronically stimulated CD8 T cells[J]. J Immunol, 2009, 182(11): 6659-6669. DOI: 10.4049/jimmunol.0804211.
- [8] SILBERSTEIN J L, DU J, CHAN K W, et al. Structural insights reveal interplay between LAG-3 homodimerization, ligand binding, and function[J/OL]. Proc Natl Acad Sci USA, 2024, 121(12): e2310866121[2005-09-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38483996/>. DOI: 10.1073/pnas.2310866121.
- [9] MARUHASHI T, SUGIURA D, OKAZAKI I M, et al. Binding of LAG-3 to stable peptide-MHC class II limits T cell function and suppresses autoimmunity and anti-cancer immunity[J]. Immunity, 2022, 55(5): 912-924. DOI: 10.1016/j.immuni.2022.03.013.
- [10] WANG J, SANMAMED M F, DATAR I, et al. Fibrinogen-like protein 1 is a major immune inhibitory ligand of LAG-3[J]. Cell, 2019, 176(1/2): 334-347. DOI: 10.1016/j.cell.2018.11.010.
- [11] GUY C, MITREA D M, CHOU P C, et al. LAG-3 associates with TCR-CD3 complexes and suppresses signaling by driving co-receptor-Lck dissociation[J]. Nat Immunol, 2022, 23(5): 757-767. DOI: 10.1038/s41590-022-01176-4.
- [12] TAWBI H A, SCHADENDORF D, LIPSON E J, et al. Relatlimab and nivolumab versus nivolumab in untreated advanced melanoma[J]. N Engl J Med, 2022, 386(1): 24-34. DOI: 10.1056/NEJMoa2109970.

- [13] HUARD B, GAULARD P, FAURE F, *et al.* Cellular expression and tissue distribution of the human LAG-3-encoded protein, an MHC class II ligand[J]. Immunogenetics, 1994, 39(3): 213-217. DOI: 10.1007/BF00241263.
- [14] WORKMAN C J, DUGGER K J, VIGNALI D A A. Cutting edge: molecular analysis of the negative regulatory function of lymphocyte activation gene-3[J]. J Immunol, 2002, 169(10): 5392-5395. DOI: 10.4049/jimmunol.169.10.5392.
- [15] JIANG Y, DAI A R, HUANG Y W, *et al.* Ligand-induced ubiquitination unleashes LAG-3 immune checkpoint function by hindering membrane sequestration of signaling motifs[J]. Cell, 2025, 188(9): 2354-2371. DOI: 10.1016/j.cell.2025.02.014.
- [16] MAEDA T K, SUGIURA D, OKAZAKI I M, *et al.* Atypical motifs in the cytoplasmic region of the inhibitory immune co-receptor LAG-3 inhibit T cell activation[J]. J Biol Chem, 2019, 294(15): 6017-6026. DOI: 10.1074/jbc.RA119.007455.
- [17] LI N Y, WORKMAN C J, MARTIN S M, *et al.* Biochemical analysis of the regulatory T cell protein lymphocyte activation gene-3 (LAG-3; CD223)[J]. J Immunol, 2004, 173(11): 6806-6812. DOI: 10.4049/jimmunol.173.11.6806.
- [18] LUCA V C. LAG time in the era of immunotherapy-new molecular insights into the immunosuppression mechanism of lymphocyte activation gene-3[J/OL]. Immunol Rev, 2025, 330(1): e70002[2025-09-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39887765/>. DOI: 10.1111/imr.70002.
- [19] MISHRA A K, SHAHID S, KARADE S S, *et al.* CryoEM structure of a therapeutic antibody (favezelimab) bound to human LAG3 determined using a bivalent Fab as fiducial marker[J]. Structure, 2023, 31(10): 1149-1157. DOI: 10.1016/j.str.2023.07.013.
- [20] ADAM K, LIPATOVA Z, ABDUL GHAFOR RAJA M, *et al.* Cutting edge: LAG3 dimerization is required for TCR/CD3 interaction and inhibition of antitumor immunity[J]. J Immunol, 2024, 213(1): 7-13. DOI: 10.4049/jimmunol.2300673.
- [21] BAIXERAS E, HUARD B, MIOSEC C, *et al.* Characterization of the lymphocyte activation gene 3-encoded protein. A new ligand for human leukocyte antigen class II antigens[J]. J Exp Med, 1992, 176(2): 327-337. DOI: 10.1084/jem.176.2.327.
- [22] HUARD B, MASTRANGELI R, PRIGENT P, *et al.* Characterization of the major histocompatibility complex class II binding site on LAG-3 protein[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1997, 94(11): 5744-5749. DOI: 10.1073/pnas.94.11.5744.
- [23] MARUHASHI T, OKAZAKI I M, SUGIURA D, *et al.* LAG-3 inhibits the activation of CD4⁺ T cells that recognize stable pMHC II through its conformation-dependent recognition of pMHC II [J]. Nat Immunol, 2018, 19(12): 1415-1426. DOI: 10.1038/s41590-018-0217-9.
- [24] MING Q Q, ANTIFOLK D, PRICE D A, *et al.* Structural basis for mouse LAG-3 interactions with the MHC class II molecule I -Ab [J/OL]. Nat Commun, 2024, 15(1): 7513[2025-09-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39209860/>. DOI: 10.1038/s41467-024-51930-5.
- [25] PETERSEN J, LLERENA C, GOLZARROSHAN B, *et al.* Crystal structure of the human LAG-3-HLA-DR1-peptide complex[J/OL]. Sci Immunol, 2024, 9(102): eads5122[2025-09-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39671469/>. DOI: 10.1126/sciimmunol.ads5122.
- [26] DUBISKI S, CINADER B, CHOU C T, *et al.* Cross-reaction of a monoclonal antibody to human MHC class II molecules with rabbit B cells[J]. Mol Immunol, 1988, 25(8): 713-718. DOI: 10.1016/0161-5890(88)90107-1.
- [27] WORKMAN C J, VIGNALI D A A. Negative regulation of T cell homeostasis by lymphocyte activation gene-3 (CD223)[J]. J Immunol, 2005, 174(2): 688-695. DOI: 10.4049/jimmunol.174.2.688.
- [28] DO J S, VALUJSKIKH A, VIGNALI D A A, *et al.* Unexpected role for MHC II -peptide complexes in shaping CD8 T-cell expansion and differentiation *in vivo*[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2012, 109(31): 12698-12703. DOI: 10.1073/pnas.1207219109.
- [29] MING Q Q, CELIAS D P, WU C, *et al.* LAG3 ectodomain structure reveals functional interfaces for ligand and antibody recognition[J]. Nat Immunol, 2022, 23(7): 1031-1041. DOI: 10.1038/s41590-022-01238-7.
- [30] TIAN T G, XIE X, YI W W, *et al.* FBXO38 mediates FGL1 ubiquitination and degradation to enhance cancer immunity and suppress inflammation[J/OL]. Cell Rep, 2023, 42(11): 113362[2025-09-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37938970/>. DOI: 10.1016/j.celrep.2023.113362.
- [31] DESAI S S, SANMAMED M F, WANG J, *et al.* OA09.04 spatial mapping and clinical significance of the LAG-3/FGL1 pathway in non-small cell lung cancer using high-dimensional tissue imaging[J/OL]. J Thorac Oncol, 2022, 17(9): S25[2025-09-11]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2022.07.049>. DOI: 10.1016/j.jtho.2022.07.049.
- [32] KOUO T, HUANG L Q, PUCSEK A B, *et al.* Galectin-3 shapes antitumor immune responses by suppressing CD8⁺ T cells *via* LAG-3 and inhibiting expansion of plasmacytoid dendritic cells[J]. Cancer Immunol Res, 2015, 3(4): 412-423. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0150.
- [33] XU F, LIU J, LIU D, *et al.* LSECtin expressed on melanoma cells promotes tumor progression by inhibiting antitumor T-cell responses [J]. Cancer Res, 2014, 74(13): 3418-3428. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-2690.
- [34] MAO X B, OU M T, KARUPPAGOUNDER S S, *et al.* Pathological α -synuclein transmission initiated by binding lymphocyte-activation gene 3[J/OL]. Science, 2016, 353(6307): aah3374[2025-09-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27708076/>. DOI: 10.1126/science.aah3374.
- [35] SOURI Z, WIERENGA A P A, KROES W G M, *et al.* LAG3 and its ligands show increased expression in high-risk uveal melanoma[J/OL]. Cancers (Basel), 2021, 13(17): 4445[2025-09-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34503258/>. DOI: 10.3390/cancers13174445.
- [36] MARTÍNEZ-LÓPEZ S, JUANOLA O, GÓMEZ-HURTADO I, *et al.* LSECtin attenuates hepatic Th17 expansion in a murine model of cirrhosis and signals through the LAG-3 receptor[J/OL]. JHEP Rep, 2025, 7(9): 101482[2025-09-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40810102/>. DOI: 10.1016/j.jhepr.2025.101482.
- [37] FREEZE B, ACOSTA D, PANDYA S, *et al.* Regional expression of genes mediating trans-synaptic α -synuclein transfer predicts regional atrophy in Parkinson disease[J]. Neuroimage Clin, 2018, 18: 456-466. DOI: 10.1016/j.nicl.2018.01.009.
- [38] EMMENEGGER M, DE CECCO E, HRUSKA-PLOCHAN M, *et al.* LAG-3 is not expressed in human and murine neurons and does not modulate α -synucleinopathies[J/OL]. EMBO Mol Med, 2021, 13(9): e14745[2025-09-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34309222/>.

- DOI: 10.15252/emmm.202114745.
- [39] MAO X B, GU H, KIM D, *et al.* Aplp1 interacts with Lag-3 to facilitate transmission of pathologic α -synuclein[J/OL]. *Nat Commun*, 2024, 15 (1): 4663[2025-09-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38821932/>. DOI: 10.1038/s41467-024-49016-3.
- [40] DUAN Q R, ZHANG Q X, JIANG S L, *et al.* Transmission of peripheral blood α -synuclein fibrils exacerbates synucleinopathy and neurodegeneration in Parkinson's disease by endothelial Lag-3 endocytosis[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2025, 328(3): C836-C855. DOI: 10.1152/ajpcell.00639.2024.
- [41] WORKMAN C J, VIGNALI D A A. The CD4-related molecule, LAG-3 (CD223), regulates the expansion of activated T cells[J]. *Eur J Immunol*, 2003, 33(4): 970-979. DOI: 10.1002/eji.200323382.
- [42] IOUZALEN N, ANDREAE S, HANNIER S, *et al.* LAP a lymphocyte activation gene-3 (LAG-3)-associated protein that binds to a repeated EP motif in the intracellular region of LAG-3, may participate in the down-regulation of the CD3/TCR activation pathway[J]. *Eur J Immunol*, 2001, 31(10): 2885-2891. DOI: 10.1002/1521-4141(2001010)31:10<2885::aid-immu2885>3.0.co;2-2.
- [43] AIGNER-RADAKOVICS K, DE SOUSA LINHARES A, SALZER B, *et al.* The ligand-dependent suppression of TCR signaling by the immune checkpoint receptor LAG3 depends on the cytoplasmic RRFSALE motif[J/OL]. *Sci Signal*, 2023, 16(805): eadg2610[2025-09-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37788323/>. DOI: 10.1126/scisignal.adg2610.
- [44] CHOCARRO L, BLANCO E, FERNANDEZ-RUBIO L, *et al.* PD-1/LAG-3 co-signaling profiling uncovers CBL ubiquitin ligases as key immunotherapy targets[J]. *EMBO Mol Med*, 2024, 16(8): 1791-1816. DOI: 10.1038/s44321-024-00098-y.
- [45] DU J, CHEN H, YOU J, *et al.* Proximity between LAG-3 and the T cell receptor guides suppression of T cell activation and autoimmunity[J]. *Cell*, 2025, 188(15): 4025-4042. DOI: 10.1016/j.cell.2025.06.004.
- [46] LI N Y, WANG Y, FORBES K, *et al.* Metalloproteases regulate T-cell proliferation and effector function *via* LAG-3[J]. *EMBO J*, 2007, 26(2): 494-504. DOI: 10.1038/sj.emboj.7601520.
- [47] ANDREWS L P, SOMASUNDARAM A, MOSKOVITZ J M, *et al.* Resistance to PD1 blockade in the absence of metalloprotease-mediated LAG3 shedding[J/OL]. *Sci Immunol*, 2020, 5(49): eabc2728[2025-09-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32680952/>. DOI: 10.1126/sciimmunol.abc2728.
- [48] GORGULHO J, RODERBURG C, BEIER F B, *et al.* Soluble lymphocyte activation gene-3 (sLAG-3) and CD4/CD8 ratio dynamics as predictive biomarkers in patients undergoing immune checkpoint blockade for solid malignancies[J]. *Br J Cancer*, 2024, 130(6): 1013-1022. DOI: 10.1038/s41416-023-02558-7.
- [49] LI N, JILISIHAN B, WANG W, *et al.* Soluble LAG-3 acts as a potential prognostic marker of gastric cancer and its positive correlation with CD8⁺ T cell frequency and secretion of IL-12 and INF- γ in peripheral blood[J]. *Cancer Biomark*, 2018, 23(3): 341-351. DOI: 10.3233/CBM-181278.
- [50] LI Y, WANG W W, TIAN J L, *et al.* Clinical significance of soluble LAG-3 (sLAG-3) in patients with cervical cancer determined *via* enzyme-linked immunosorbent assay with monoclonal antibodies[J/OL]. *Technol Cancer Res Treat*, 2023, 22: 15330338231202650 [2025-09-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37968933/>. DOI: 10.1177/15330338231202650.
- [51] XIONG X, DUAN Z, ZHOU H, *et al.* The relationship between soluble lymphocyte activation gene-3 and coronary artery disease[J/OL]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 988582[2025-09-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36247429/>. DOI: 10.3389/fcvm.2022.988582.
- [52] ROY A, CHOUDHURY S, BANERJEE R, *et al.* Soluble LAG-3 and toll-interacting protein: novel upstream neuro-inflammatory markers in Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2021, 91: 121-123. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2021.09.019.
- [53] ANDREWS L P, VIGNALI K M, SZYMCAK-WORKMAN A L, *et al.* A Cre-driven allele-conditioning line to interrogate CD4⁺ conventional T cells[J]. *Immunity*, 2021, 54(10): 2209-2217. e6. DOI: 10.1016/j.immuni.2021.08.029.
- [54] WOO S R, TURNIS M E, GOLDBERG M V, *et al.* Immune inhibitory molecules LAG-3 and PD-1 synergistically regulate T-cell function to promote tumoral immune escape[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(4): 917-927. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1620.
- [55] DO J S, VISPERAS A, SANOGO Y O, *et al.* An IL-27/Lag-3 axis enhances Foxp3⁺ regulatory T cell-suppressive function and therapeutic efficacy[J]. *Mucosal Immunol*, 2016, 9(1): 137-145. DOI: 10.1038/mi.2015.45.
- [56] OVERACRE-DELGOFFE A E, VIGNALI D A A. Treg fragility: a prerequisite for effective antitumor immunity? [J]. *Cancer Immunol Res*, 2018, 6(8): 882-887. DOI: 10.1158/2326-6066.cir-18-0066.
- [57] GAGLIANI N, MAGNANI C F, HUBER S, *et al.* Coexpression of CD49b and LAG-3 identifies human and mouse T regulatory type 1 cells[J]. *Nat Med*, 2013, 19(6): 739-746. DOI: 10.1038/nm.3179.
- [58] ANDREWS L P, MARCISCANO A E, DRAKE C G, *et al.* LAG-3 (CD223) as a cancer immunotherapy target[J]. *Immunol Rev*, 2017, 276(1): 80-96. DOI: 10.1111/imr.12519.
- [59] HUANG C T, WORKMAN C J, FLIES D, *et al.* Role of LAG-3 in regulatory T cells[J]. *Immunity*, 2004, 21(4): 503-513. DOI: 10.1016/j.immuni.2004.08.010.
- [60] KIM D, KIM G, YU R Z, *et al.* Inhibitory co-receptor Lag3 supports Foxp3⁺ regulatory T cell function by restraining Myc-dependent metabolic programming[J]. *Immunity*, 2024, 57(11): 2634-2650. DOI: 10.1016/j.immuni.2024.08.008.
- [61] WORKMAN C J, RICE D S, DUGGER K J, *et al.* Phenotypic analysis of the murine CD4-related glycoprotein, CD223 (LAG-3) [J]. *Eur J Immunol*, 2002, 32(8): 2255-2263. DOI: 10.1002/1521-4141(200208)32:8<2255::AID-IMMU2255>3.0.CO;2-A.
- [62] VASILYEVA V, MAKINSON O, CHAN C, *et al.* LAG3 marks activated but hyporesponsive NK cells[J/OL]. *Eur J Immunol*, 2025, 55(7): e70009[2025-09-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40705324/>. DOI: 10.1002/eji.70009.
- [63] GE H, GUO N, LIU Y, *et al.* The inhibitory receptor LAG-3 affects NK cell IFN- γ production through glycolysis and the PSAT1/STAT1/IFNG pathway[J/OL]. *mBio*, 2025, 16(6): e0023025[2025-09-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40298450/>. DOI: 10.1128/mbio.00230-25.
- [64] LINO A C, DANG V D, LAMPROPOULOU V, *et al.* LAG-3 inhibitory receptor expression identifies immunosuppressive natural regulatory plasma cells[J]. *Immunity*, 2018, 49(1): 120-133. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.06.007.

- [65] HU S, TAO Y, HU F, *et al.* Diminished LAG-3⁺ B cells correlate with exacerbated rheumatoid arthritis[J/OL]. *Ann Med*, 2023, 55(1): 2208373[2025-09-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37143367/>. DOI: 10.1080/07853890.2023.2208373.
- [66] GREBINOSKI S, ZHANG Q X, CILLO A R, *et al.* Autoreactive CD8⁺ T cells are restrained by an exhaustion-like program that is maintained by LAG-3[J]. *Nat Immunol*, 2022, 23(6): 868-877. DOI: 10.1038/s41590-022-01210-5.
- [67] WHERRY E J, HA S J, KAECH S M, *et al.* Molecular signature of CD8⁺ T cell exhaustion during chronic viral infection[J]. *Immunity*, 2007, 27(4): 670-684. DOI: 10.1016/j.immuni.2007.09.006.
- [68] GROSSO J F, KELLEHER C C, HARRIS T J, *et al.* LAG-3 regulates CD8⁺ T cell accumulation and effector function in murine self- and tumor-tolerance systems[J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(11): 3383-3392. DOI: 10.1172/JCI31184.
- [69] SEIFERT L, PLESCA I, MÜLLER L, *et al.* LAG-3-expressing tumor-infiltrating T cells are associated with reduced disease-free survival in pancreatic cancer[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(6): 1297[2025-09-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33803936/>. DOI: 10.3390/cancers13061297.
- [70] DENG W W, MAO L, YU G T, *et al.* LAG-3 confers poor prognosis and its blockade reshapes antitumor response in head and neck squamous cell carcinoma[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2016, 5(11): e1239005[2025-09-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27999760/>. DOI: 10.1080/2162402X.2016.1239005.
- [71] NGIOW S F, MANNE S, HUANG Y J, *et al.* LAG-3 sustains TOX expression and regulates the CD94/NKG2-Qa-1b axis to govern exhausted CD8 T cell NK receptor expression and cytotoxicity[J]. *Cell*, 2024, 187(16): 4336-4354. DOI: 10.1016/j.cell.2024.07.018.
- [72] ANDREWS L P, BUTLER S C, CUI J, *et al.* LAG-3 and PD-1 synergize on CD8⁺ T cells to drive T cell exhaustion and hinder autocrine IFN- γ -dependent anti-tumor immunity[J]. *Cell*, 2024, 187(16): 4355-4372. DOI: 10.1016/j.cell.2024.07.016.
- [73] CILLO A R, CARDELLO C, SHAN F, *et al.* Blockade of LAG-3 and PD-1 leads to co-expression of cytotoxic and exhaustion gene modules in CD8⁺ T cells to promote antitumor immunity[J]. *Cell*, 2024, 187(16): 4373-4388. DOI: 10.1016/j.cell.2024.06.036.
- [74] THUDIUM K, SELBY M, ZORN J A, *et al.* Preclinical characterization of relatlimab, a human LAG-3-blocking antibody, alone or in combination with nivolumab[J]. *Cancer Immunol Res*, 2022, 10(10): 1175-1189. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-22-0057.
- [75] HAMID O, LEWIS K D, WEISE A, *et al.* Phase I study of fianlimab, a human lymphocyte activation gene-3 (LAG-3) monoclonal antibody, in combination with cemiplimab in advanced melanoma[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(24): 2928-2938. DOI: 10.1200/JCO.23.02172.
- [76] LIN C C, GARRALDA E, SCHÖFFSKI P, *et al.* A phase 2, multicenter, open-label study of anti-LAG-3 ieramlimab in combination with anti-PD-1 spartalizumab in patients with advanced solid malignancies[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2023, 13(1): 2290787[2025-09-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38170160/>. DOI: 10.1080/2162402X.2023.2290787.
- [77] NAING A, GAINOR J F, GELDERBLOM H, *et al.* A first-in-human phase 1 dose escalation study of spartalizumab (PDR001), an anti-PD-1 antibody, in patients with advanced solid tumors[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000530[2025-09-11]. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-000530>. DOI: 10.1136/jitc-2020-000530.
- [78] ARMAND P, ZINZANI P L, TIMMERMAN J, *et al.* Estimating efficacy of favezelimab plus pembrolizumab relative to pembrolizumab in anti-PD-1-refractory Hodgkin lymphoma[J]. *Blood Adv*, 2025, 9(19): 4987-4995. DOI: 10.1182/bloodadvances.2024014654.
- [79] LUKE J J, PATEL M R, BLUMENSCHIN G R, *et al.* The PD-1- and LAG-3-targeting bispecific molecule tebotelimab in solid tumors and hematologic cancers: a phase 1 trial[J]. *Nat Med*, 2023, 29(11): 2814-2824. DOI: 10.1038/s41591-023-02593-0.
- [80] KRAMAN M, FAROUDI M, ALLEN N L, *et al.* FS118, a bispecific antibody targeting LAG-3 and PD-L1, enhances T-cell activation resulting in potent antitumor activity[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(13): 3333-3344. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3548.
- [81] ANGIN M, BRIGNONE C, TRIEBEL F. A LAG-3-specific agonist antibody for the treatment of T cell-induced autoimmune diseases[J]. *J Immunol*, 2020, 204(4): 810-818. DOI: 10.4049/jimmunol.1900823.
- [82] YANG Z Z, KIM H J, VILLASBOAS J C, *et al.* Expression of LAG-3 defines exhaustion of intratumoral PD-1⁺ T cells and correlates with poor outcome in follicular lymphoma[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(37): 61425-61439. DOI: 10.18632/oncotarget.18251.

[收稿日期] 2025-09-27

[修回日期] 2025-11-11

[本文编辑] 向正华