

DOI: 10.13376/j.cblls/2023180

文章编号: 1004-0374(2023)12-1652-08

免疫检查点LAG-3在抗肿瘤免疫治疗中的研究进展

陈锦辉¹, 刘世文¹, 何庆希², 赖官喜², 邵红伟¹, 刘松^{1,2,3*}

(1 广东省生物技术候选药物研究重点实验室, 广州 510006; 2 广东药科大学药学院、临床药学院(整合药学院), 广州 510006; 3 广东药科大学附属第一医院临床药学重点专科, 临床精准用药研究中心, 广州 510080)

摘要: 淋巴细胞活化基因-3 (LAG-3) 是继程序性死亡受体-1 (PD-1) 和细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (CTLA-4) 之后的又一热门免疫检查点, LAG-3 能通过多种途径调节免疫系统功能, 如 LAG-3 可调节 T 细胞的耗竭、活化和肿瘤识别杀伤能力, 调节 Treg 细胞的免疫等。该文综述 LAG-3 在免疫细胞调节中的功能和机制, 及其参与抗肿瘤治疗及药物研发的进展, 为 LAG-3 作为靶点的临床应用和药物研发提供启示。

关键词: LAG-3; PD-1; 肿瘤免疫疗法; 肿瘤浸润淋巴细胞; CTLA-4

中图分类号: Q71; R392.1; R730.51 **文献标志码:** A

Research progress of immune checkpoint LAG-3 in anti-tumor immunotherapy

CHEN Jin-Hui¹, LIU Shi-Wen¹, HE Qing-Xi², LAI Guan-Xi², SHAO Hong-Wei¹, LIU Song^{1,2,3*}

(1 Guangdong Province Key Laboratory for Biotechnology Drug Candidates, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China; 2 School of Pharmacy & Clinical Pharmacy (School of Integrative Pharmacy), Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China; 3 Key Specialty of Clinical Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510080, China)

Abstract: After programmed death receptor-1 (PD-1) and cytotoxic T lymphocyte associated protein 4 (CTLA-4), the lymphocyte activation gene-3 (LAG-3) is becoming a more and more popular immune checkpoint. LAG-3 regulates immune system through different signaling pathways. For example, LAG-3 regulates the exhaust, activation, and tumor recognition and killing ability of T cells, as well as the cellular immunity of Treg cells. Here, the function and mechanism of LAG-3 in regulating immune cells, its progress on antitumor immunotherapy and drug development were reviewed, which may provide reference for the LAG-3 based clinical application and drug development.

Key words: LAG-3; PD-1; tumor immunotherapy; TIL; CTLA-4

随着肿瘤治疗研究的深入, 越来越多的免疫检查点被人们发掘。运用免疫检查点的相关机制, 进行肿瘤免疫治疗和开发相关抗体药物是肿瘤治疗领域的热点。例如程序性死亡受体-1/程序性死亡配体-1^[1] (programmed cell death protein 1/programmed cell death 1 ligand 1, PD-1/PD-L1)、T 淋巴细胞免

疫球蛋白黏蛋白 3^[2] (T cell immunoglobulin domain and mucin domain-3, TIM-3)、细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4^[3] (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4) 等免疫检查点分子的靶向抗体药物的上市, 不断为肿瘤患者治疗带来新的希望。淋巴细胞活化基因-3 蛋白 (lymphocyte activation gene 3

收稿日期: 2023-05-19; 修回日期: 2023-07-12

基金项目: 2022年度广东省教育科学规划课题(高等教育专项)(2022GXJK221); 2022年度广东省本科高校教学质量与教学改革工程项目-广东省高等教育教学研究和改革项目(662); 广东省2021年医疗服务与保障能力提升项目(国家临床重点专科建设(临床药学)项目)(Z155080000004); 广东省医学科研基金(A2021236); 2022广东省级大学生创新创业项目(202210573041, 202210573054); 2022年度广东药科大学临床药学院国家自然科学基金培育基金(SCP2022-03)

*通信作者: E-mail: songliu@gdpu.edu.cn; Tel: 020-39352024

protein, LAG-3) 已成为继 CTLA-4 和 PD-1 之后的新型肿瘤免疫治疗靶点^[4]。多项研究表明 LAG-3 与 PD-1 在调节机体免疫中具有协同作用, 该作用对肿瘤治疗意义重大^[5]。

1 LAG-3参与肿瘤免疫调节

1.1 LAG-3简介

LAG-3 定位于人染色体 12p13.3, 含有 8 个外显子, LAG-3 基因与 CD4 基因相邻^[6]。LAG-3 是一种 I 型跨膜蛋白, 和 CD4 一样具有四个 Ig 样结构域, LAG-3 和 CD4 在胞内区的氨基酸序列没有明显的相似性, 但在胞外区有相似性 (图 1)。基于 LAG-3 与 CD4 结构的相似性, Huard 等^[7]推测 LAG-3 易与主要组织相容性复合物 II 类分子 (major histocompatibility complex II, MHC II) 稳定结合, 与 CD4 产生竞争。Wang 等^[8]发现, 一种在肝脏低表达的蛋白——纤维蛋白原样蛋白 1 (fibrinogen-like protein 1, FGL1) 同样也是 LAG-3 的主要功能配体。肿瘤细胞能大量表达 FGL1, 以抑制特异性 T 细胞的激活, 造成肿瘤免疫逃逸, 用单抗阻断 FGL1-LAG-3 相互作用, 能增强肿瘤免疫, 在动物模型中联合使用 FGL1 抗体、B7-H1 抗体具有协同药效作用。之后, 另一团队的研究表明, FGL1 能与 LAG-3 结合, 但是不影响 LAG-3 对 T 细胞的抑制和自身免疫抑制, 说明 FGL1 并不是 LAG-3 的主要功能配体, 稳定的抗原肽 - MHC II 分子复合物 (peptide-MHC class II, pMHC II) 才是 LAG-3 的主要功能配体, pMHC II 与 LAG-3 结合抑制 T 细胞^[9]。Wang 等^[8]发现 C9B7W 抗体能结合 LAG-3 的 D2 区, 其不阻断 LAG-3 与 MHC II 分子结合, 但能抑制 LAG-3 的功能, 从而提出 FGL1 是 LAG-3 的

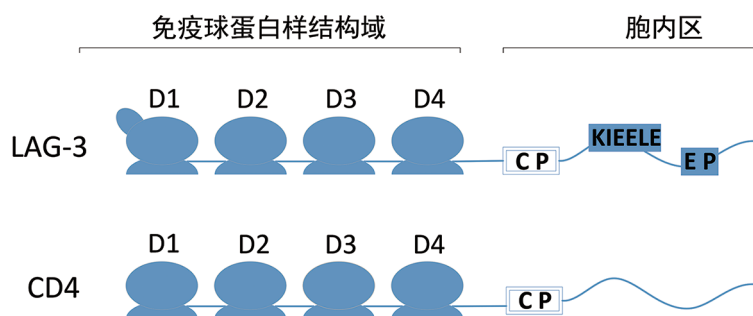
主要功能配体这一结论。但是, Maruhashi 等^[9]发现 C9B7W 能同时阻断 LAG-3 与 FGL1 以及 LAG-3 与 pMHC II 的相互作用, 且 C9B7W 抗体阻断 pMHC II 的效率更高^[9]。因此, LAG-3 与 FGL1 互为配体观点还有待进一步充分论证。深入挖掘 LAG-3 与其配体相互作用机制及 LAG-3 相关信号通路, 可能对以 LAG-3 为靶点的抗肿瘤治疗有积极意义。

1.2 LAG-3在免疫细胞中的功能和机制

目前发现 LAG-3 主要参与调节 T 细胞、B 细胞、NK 细胞、抗原呈递细胞 (antigen-presenting cell, APC) 的活性, 抑制免疫系统活性, 维持机体免疫平衡。

1.2.1 LAG-3参与T细胞调节

Workman 等^[10]和 Huard 等^[11]认为 LAG-3 与 MHC II 类分子的亲和力比 CD4 更强, 其结合 MHC II 后由 TCR-CD3 复合物传递负调节信号, LAG-3 胞内区尾部的 KIEELE 基序介导细胞内下游信号转导, 阻止 T 细胞进入细胞生长期, 从而导致 T 细胞的增殖和细胞因子分泌减少, 但其下游信号转导机制仍不清楚。Guy 等^[12]发现, 在没有 MHC II 类分子时, LAG-3 可以通过与 TCR-CD3 复合体结合, 迁移到免疫突触 (immunological synapse, IS), 随着 LAG-3 在 IS 的积累, LAG-3 尾部重复的酸性谷氨酸 - 脯氨酸重复序列开始发挥作用, 导致 IS 局部 pH 值下降, 使得 Zn^{2+} 从共受体淋巴细胞特异性蛋白酪氨酸激酶 (lymphocyte-specific protein-tyrosine kinase, Lck) 脱离, 进一步影响 TCR 下游信号转导, 从而影响 T 细胞活性。调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Tregs) 通过抑制效应 T 细胞而使机体对自身抗原产生主动的耐受, 防止自身免疫疾



注: LAG-3和CD4 分子都有D1、D2、D3、D4 四个结构域和氨基酸尾部结构, LAG-3的D1区与 CD4不同, CD4尾部氨基酸序列缺少KIEELE和EP序列。

图1 LAG-3和CD4结构示意图

病的发生。在肿瘤中, Treg 细胞通过免疫抑制作用使机体对肿瘤产生抗原耐受, 从而使肿瘤细胞逃脱机体的免疫杀伤^[13-14]。LAG-3 可以通过提高 Treg 细胞敏感性, 促进其分化, 从而抑制效应 T 细胞的活性^[15]。

1.2.2 LAG-3参与APC细胞的调节

在 Treg 细胞上表达的膜型 LAG-3 可以与树突状细胞 (dendritic cell, DC) 上的 MHC II 类分子结合, 抑制 DC 成熟, 诱导耐受型 DC 形成, 从而抑制 T 细胞的活化与增殖^[16]。Treg 细胞以抗原特异性方式抑制 DC 成熟, 需要 Treg 细胞表达 LAG-3 和 DC 细胞表达 MHC II 类分子^[16]。然而, 可溶性淋巴细胞活化基因-3 (soluble lymphocyte activation gene-3, sLAG-3) 可与 APC 上的 HLA II 类分子结合而激活 DC, 从而促进 T 细胞的活化与增殖^[17]。sLAG-3 也可能与 LAG-3 分子竞争结合 MHC II 类分子, 从而解除 Treg 细胞对 DC 成熟的抑制^[16, 18]。但是, sLAG-3 的相关功能尚未研究透彻。

1.2.3 LAG-3参与NK细胞的调节

LAG-3 可表达在 NK 细胞上, 其功能与 NK 细胞的表型相关。LAG-3 不影响 NK 细胞活性, 但是对 CD1d 限制性的 NKT 细胞有调节作用^[19-20]。在 NKT 细胞被激活时, LAG-3 会被诱导表达并迁移到细胞表面, 之后 LAG-3 信号可将 CD1d 限制性 NKT 细胞的细胞周期阻滞在 S 期, 从而抑制 NKT 细胞的功能^[19]。

1.2.4 LAG-3参与B细胞的调节

LAG-3 还表达在活化的 B 细胞上。LAG-3 在 B 细胞表面的诱导表达依赖于 T 细胞, 由可溶性因子介导。B 细胞表面上的大部分 LAG-3 是内源性产生的, 小部分是外源 sLAG-3, 但来源未明^[21]。

1.3 部分肿瘤浸润淋巴细胞上LAG-3高表达

Grosso 等^[22]证明, 在多种实体瘤小鼠模型的肿瘤浸润淋巴细胞 (tumor infiltrating lymphocyte, TIL) 上 LAG-3 高表达, CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞的细胞因子表达急剧减少; 而在阻断 LAG-3 后, TIL 大量增殖和分泌大量的细胞因子, 肿瘤部位的 T 细胞活性增加, 抑制了肿瘤的生长, 甚至破坏肿瘤实质。

Zhou 等^[23]在人肝细胞癌样本中观察到 LAG-3 在 TIL 和细胞毒性 T 淋巴细胞 (cytotoxic T lymphocyte, CTL) 上表达, 拮抗 LAG-3 后, TIL 和 CTL 的活性明显增高, CD4⁺ 和 CD8⁺ TIL 的体外增殖和 IFN- γ 的产生也增加。在非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者的肿瘤组织中, LAG-3 在 TIL 上呈高表达^[24]。但在人卵

巢癌中, 虽然 LAG-3 在 TIL 上高表达, 但阻断后并没有显著增加细胞因子的产生和改变 CTL 的功能^[25], 其相关机制有待进一步研究。

2 LAG-3与PD-1抗体药物联用对于部分肿瘤具有良好效果

Woo 等^[26]建立了 B16 黑色素瘤小鼠模型、MC38 结肠腺癌小鼠模型和 Sa1N 纤维肉瘤小鼠模型, 在接受抗 LAG-3 或 PD-1 单一疗法治疗的小鼠中, MC38 结肠腺癌和 Sa1N 纤维肉瘤生长减缓, 少数小鼠的这两类肿瘤在治疗 50 d 后消失。在抗 LAG-3/PD-1 联合治疗中, 50 d 后有 70% 的 Sa1N 纤维肉瘤小鼠和 80% 的 MC38 结肠腺癌小鼠的肿瘤消失。这表明抗 LAG-3/PD-1 联合疗法的协同效应明显优于抗 LAG-3 和抗 PD-1 的相加效应或单一疗法。但是, 抗 LAG-3/PD-1 联合治疗对 B16 黑色素瘤无效。

在人卵巢癌中, LAG-3 和 PD-1 在肿瘤 CD8⁺ T 细胞中共表达, 从而抑制 CD8⁺ T 细胞产生 IFN- γ 和 TNF- α , 使其抗肿瘤活性下降。在 APC 存在的条件下, 在体外对患者的 TIL 进行 LAG-3 和 PD-1 双信号通路阻断后, 不仅发现 NY-ESO-1 (New York esophageal squamous cell carcinoma-1) 四聚体阳性细胞的比例增加, 而且双功能 (IFN- γ ⁺ CD107⁺) 四聚体阳性细胞的比例比未处理的和单一抗体处理的高, LAG-3 和 PD-1 联合阻断能使肿瘤抗原特异性 T 细胞的功能恢复到接近正常水平^[25]。在肝细胞癌中, 在体外联合阻断 PD-1 与 LAG-3 的肿瘤特异性 TIL, 产生的抗肿瘤效果比单独阻断 PD-1 或 LAG-3 效果好^[23]。

从小鼠模型到人体细胞体外实验, 结果都表明联合阻断 LAG-3 和 PD-1 信号通路能解除肿瘤细胞免疫抑制或激活免疫细胞抗肿瘤功能, 而且联合阻断 LAG-3 和 PD-1 信号通路比单一阻断 LAG-3 或 PD-1 的疗效好。抗 LAG-3 和 PD-1 联合免疫疗法具有良好的抗肿瘤效果和巨大的临床应用潜力。

3 LAG-3参与肿瘤免疫的相关机制

LAG-3 参与肿瘤免疫的相关机制有: 其一, LAG-3 与 PD-1 在肿瘤微环境中共表达, 共同介导了 T 细胞的耗竭, LAG-3 在一定程度上参与了肿瘤对 PD-1 抗体的耐药^[27-29]。LAG-3 与 PD-1 抗体药物联用治疗肿瘤, 可减少肿瘤细胞对单一免疫检查点治疗的耐药。其二, 阻断 LAG-3 和 PD-1 两个靶点主要影响了肿瘤免疫循环的两个步骤: T 细胞的

活化和 T 细胞识别并杀伤肿瘤细胞。LAG-3 和 PD-1 抗体联合抗肿瘤疗法可以有效地逆转 T 细胞的耗竭, 同时协同加强 T 细胞的活化和识别肿瘤细胞的能力, 增强了机体清除肿瘤细胞的能力, 增加免疫检查点疗法的整体应答率^[30-33]。其三, T 细胞激活后, 其与 DC 细胞或肿瘤细胞结合后, LAG-3 可以通过微管组织中心使 PD-1 快速转移到细胞表面, 接近免疫突触。LAG-3 与 MHC II 分子的结合可能有助于稳定 PD-1-PD-L1 结合和 SHP2 和 SHP1 的募集, 从而影响下游关键信号转导分子^[34]。其四, 抗 LAG-3 和 PD-1 抗体药物联用治疗肿瘤的潜在机制可能还有 (图 2): (1) LAG-3 抗体刺激 CD4⁺ T 细胞增殖活化。LAG-3 抗体主要作用于 CD4⁺ T 细胞表面的 LAG-3 分子, 阻断 LAG-3 后, 使 APC 细胞上的 MHC II 类分子与更多 CD4⁺ T 细胞上的 TCR 分子结合, 完成肿瘤抗原提呈, 刺激 CD4⁺ T 细胞活化增殖^[33,35]; (2) 阻断 LAG-3, 抵抗 Treg 细胞的免疫抑制。Treg 细胞的免疫抑制作用是肿瘤发生免疫逃逸的重要环节, 阻断 LAG-3 后, Treg 细胞并不会受影响, 而是通过促进 T 细胞的增殖活化, 来抵抗 Treg 细胞的免疫抑制^[32]。(3) 阻断 FGL1 的肿瘤免疫抑制作用, 恢复 T 细胞功能。FGL1 是 LAG-3 的主要配体, 其结合 LAG-3 后, 抑制 T 细胞功能, 与抗 PD-1 治疗的肿瘤耐药相关。LAG-3 抗体阻断 LAG-3 后, 拮抗 FGL1 的肿瘤免疫抑制作用, 恢复 T 细胞功能^[36]。(4) LAG-3 抗体阻断可恢复半乳糖凝集素 3 (Galectin-3) 介导的抗肿瘤免疫反应。Galectin-3 是 LAG-3 的另一种配体。体外实验表明, LAG-3 在 Galectin-3 介导的 CD8⁺ T 细胞的 IFN- γ 分泌抑制中发挥重要作用, Galectin-3 可能与肿瘤特异性 CD8⁺ T 细胞上的 LAG-3 相互作用, 从而抑制抗肿瘤免疫反应, 恢复 CD8⁺ T 细胞的 IFN- γ 分泌功能^[37]。(5) LAG-3 抗体阻断, 解除 LSECtin 介导的 T 细胞肿瘤免疫抑制。LSECtin 是 LAG-3 的潜在配体, 属于 C 型凝集素受体超家族, 主要在肝脏中表达。在人类黑色素瘤组织中也能发现 LSECtin, LSECtin 和 LAG-3 结合, 抑制 T 细胞的杀伤功能, 而促进黑色素瘤细胞的发展。LAG-3 抗体阻断 LAG-3 后, 可调节 IFN- γ 的分泌, 解除 LSECtin 对 T 细胞的肿瘤免疫抑制^[38]。

4 LAG-3 药物研发情况

目前, PD-1/PD-L1 的抗体药物已广泛应用于肿瘤治疗领域, 大部分 LAG-3 抗体药物仍在临床

试验中, 包含 LAG-3 单克隆抗体、sLAG-3 细胞免疫刺激因子和 LAG-3 相关的双特异性抗体 (表 1)。2022 年, 共有 87 项临床试验正在评估 19 种不同的 LAG-3 靶向分子, 包括 39 项 I 期试验、2 项 I / II 期试验、40 项 II 期试验、3 项 II / III 期试验和 3 项 III 期试验^[39]。

4.1 LAG-3 单抗

据统计, 68 项临床试验正在评估 10 种不同的抗 LAG-3 单克隆抗体。其中, 21 个 I 期、19 个 I / II 期、24 个 II 期、1 个 II / III 期和 3 个 III 期^[39]。7 个 I 期和 II 期试验仅评估单药治疗, 其余试验主要评估与其他免疫检查点抑制剂 (如抗 PD-1) 的联用。

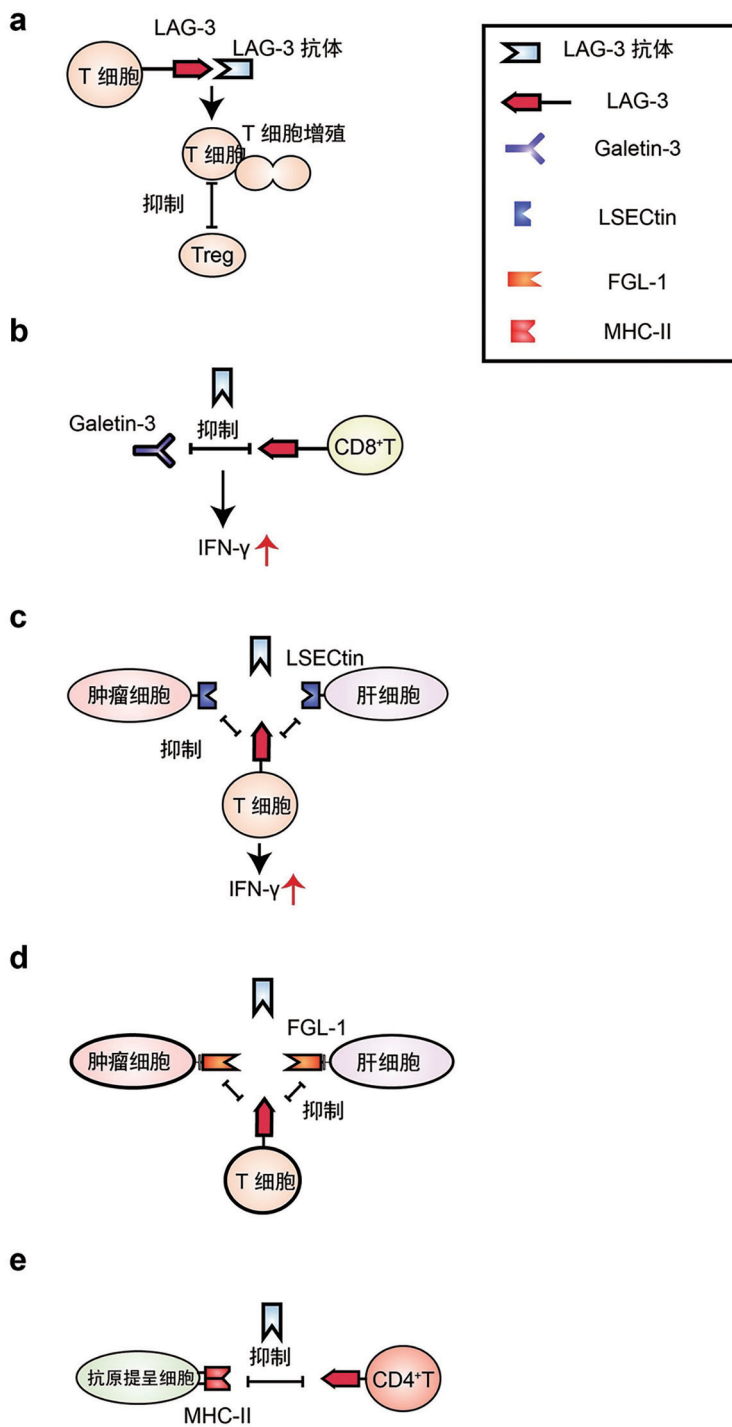
研发进度最快的是 Bristol-Myers Squibb 的 BMS986016 (Relatlimab), 这是一种抗 LAG-3 的全人源 IgG4 单克隆抗体, 目前已完成 III 期临床测试。经 FDA 批准, Relatlimab 与 Nivolumab 组成的联合疗法—Opdualag TM (Nivolumab 和 Relatlimab) 已经上市, 用于治疗 12 岁或以上患有不可切除或转移性黑色素瘤的成人和儿童患者, 成为世界上第一种上市的抗 LAG-3/PD-1 联合免疫疗法^[40]。临床前和临床研究表明, Nivolumab 联合 Relatlimab 可重新激活 T 细胞和 NK 细胞介导的免疫反应, 增强 T 细胞的活性, 增加细胞因子的产生, 恢复耗竭 T 细胞的功能^[41]。在临床试验 (NCT03470922) 中, Nivolumab 单独使用组的无进展生存期 (PFS) 为 4.6 个月, Opdualag 联合疗法组 PFS 为 10.6 个月, PFS 明显延长, 但总生存期 (OS) 没有明显改善^[27]。

目前有 9 个 I 期、2 个 I / II 期、4 个 II 期试验在研究 LAG-3 融合蛋白, 与抗 PD-1 联合使用的两种 LAG-3 融合蛋白为 IMP321 和 EOC202^[39]。

由 Immutep 开发的 LAG-3 融合蛋白——IMP321 (Eftilagimod alpha), 正在进行 14 项临床试验, 该药物用于治疗晚期实体瘤、乙肝和流感。临床前试验表明, IMP321 通过上调 CD40、CD80 和 CD86 的表达以及诱导 CD83 的表达来诱导 DC 细胞, 从而激活 CD8⁺ T 细胞^[42]。在 IMP321 联合 Pembrolizumab 治疗非小细胞肺癌和头颈癌患者的 II 期临床研究中 (临床试验注册号: NCT03625323), 该疗法表现出安全性、有效性^[43-44]。

4.2 LAG-3 相关的双特异性抗体

目前有 11 项临床试验正在研究 LAG-3 相关的双特异性抗体, 包括 6 个 I 期、2 个 I / II 期、3 个 II 期试验。其中 10 项试验是研究 LAG-3/PD-(L)1



注：Galectin-3、LSECtin、FGL-1、MHC-II 可能是 LAG-3 的主要配体，参与 LAG-3 介导的肿瘤免疫抑制。

图2 LAG-3与PD-1抗体药物联合治疗肿瘤机制示意图

双靶点抗体的安全性和有效性^[39]。

Tebotelimab (MGD013) 是 MacroGenics 公司研发的一种 PD-1/LAG-3 双靶点抗体，目前有 4 项临床研究正在开展，其能破坏 PD-1 和 LAG-3 对 T 细胞的抑制作用，增强肿瘤微环境中的免疫反应，增加 IFN- γ 的分泌^[45-46]。在一项 I 期实验中 (NCT03219268)，

Tebotlimab 单独或与 Margetuximab (抗 HER2) 联合使用，治疗 HER2⁺ 晚期实体瘤患者和部分弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者后，患者血清中的 IFN- γ 增加了 140 多倍，CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞数量增加^[47]。

但在 2022 年 7 月 7 日，MacroGenics 公司宣布结束 II 期临床研究 (NCT04634825)——评估

表1 LAG-3在研抗体药物代表

药物类型	药物名称	研发机构	正在进行的临床试验期(试验数)	主要适应证
LAG-3单抗	BMS986016 (Relatlimab)	Bristol-Myers Squibb	I (7) II (15) I / II (5)	黑色素瘤、非小细胞肺癌、头颈部鳞状细胞癌、肝癌、胃癌等
LAG-3单抗	Sym022	Symphogen	I (1)	转移性癌症、实体淋巴瘤等
LAG-3单抗	BI-754111	Boehringer Ingelheim	I (3) II (1)	癌症、肿瘤、非小细胞肺癌
LAG-3单抗	TSR-033 (Encelimumab)	Tesaro	I (1)	肿瘤
LAG-3单抗	REGN3767	Regeneron Pharmaceuticals and Sanofi	I (2) I / II (1) II (2) II / III (2) III (2)	大B细胞淋巴瘤、黑色素瘤、恶性淋巴瘤
LAG-3单抗	MK-4280	Merck	I (1) I / II (8) II (3) III (3)	大肠癌、霍奇金淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、惰性非霍奇金淋巴瘤
LAG-3融合蛋白	IMP321 (Eftilagimod alpha)	Immutep	I (1) II (2) II / III (1)	黑色素瘤、乳腺癌、头颈部鳞状细胞癌、非小细胞肺癌等
PD-1/LAG-3 双靶点抗体	Tebotelimab (MGD013)	MacroGenics	II / III (1)	HER2 ⁺ 实体瘤、头颈部鳞状细胞癌、黑色素瘤、转移性实体瘤

注: 数据采集来源ClinicalTrials.gov

Enoblituzumab (Fc 优化的 B7-H3 定向单克隆抗体) 与 Retifanlimab (抗 PD-1 单克隆抗体) 或 Tebotelimab (PD-1/LAG-3 双靶点抗体) 用于复发或转移性头颈部鳞状细胞癌 (SCCHN) 患者的一线治疗。原因是在 62 名受试者中发生了 7 起与出血事件相关的死亡事件, 有 6 起评估为继发于疾病进展或者是与研究治疗无关, 1 起被评估为可能相关, 该不良事件的发生率高于医学文献所报告的发生率。目前有 5 项相关研究终止试验, 还有 1 项研究在继续进行。

5 讨论与展望

目前, 市场上的 CTLA-4、PD-1 抗体药物发展较为成熟, 但是许多肿瘤患者对现有的免疫检查点抑制剂无反应或在治疗期间产生耐药。LAG-3 有在 TIL 上高表达的特点, 随着 LAG-3 的研究深入, 在动物模型和临床试验中发现抗 PD-1 与抗 LAG-3 在肿瘤治疗上有协同作用, 能抵抗肿瘤免疫耐受。因此, 在肿瘤治疗领域, 抗 LAG-3 药物的开发有广阔前景。

抗 PD-1 与抗 LAG-3 在肿瘤治疗上的协同作用

使人们将目光转移到 LAG-3/PD-1 抗体药物联合的免疫疗法开发上, 以 LAG-3 为靶点的各种药物相继研发出来, 并陆续投入到临床试验, 并取得了可喜的成绩。世界上第一个 LAG-3/PD-1 抗体药联合的肿瘤免疫疗法—OpdualagTM 也已在市场推出, 充分表明了 LAG-3/PD-1 抗体药联合治疗的可行性。这为抗肿瘤治疗领域提供了更多的有效靶点、治疗工具和治疗方案。

但是, LAG-3 单一用药在一些肿瘤中并没有取得较好的效果^[26]。基于抗 LAG-3/PD-1 肿瘤治疗法, 开发合适的病种和应用场景, 继续研究 LAG-3 抗体来改善或增强联合疗法的功效, 或许是未来研究的方向。LAG-3 的下游信号转导及其在肿瘤免疫逃逸中的许多机制尚未阐明, LAG-3 和 PD-1 信号通路如何协同发生作用的机制也有待进一步研究。深入研究以上问题, 或许可阐明 LAG-3 参与肿瘤免疫逃逸的相关机制, 有助于 LAG-3 抗体药物研发, 增强 LAG-3 抗体药物的治疗效果, 解决肿瘤患者免疫治疗耐受问题, 达到“药到病除”的效果。

[参 考 文 献]

- [1] Reck M, Remon J, Hellmann MD. First-line immunotherapy for non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2022, 40: 586-97
- [2] Wolf Y, Anderson AC, Kuchroo VK. TIM3 comes of age as an inhibitory receptor. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20: 173-85
- [3] Rowshanravan B, Halliday N, Sansom DM. CTLA-4: a moving target in immunotherapy. *Blood*, 2018, 131: 58-67
- [4] Ruffo E, Wu RC, Bruno TC, et al. Lymphocyte-activation gene 3 (LAG3): the next immune checkpoint receptor. *Semin Immunol*, 2019, 42: 101305
- [5] FDA approves anti-LAG3 checkpoint. *Nat Biotechnol*, 2022, 40: 625
- [6] Triebel F, Jitsukawa S, Baixeras E, et al. LAG-3, a novel lymphocyte activation gene closely related to CD4. *J Exp Med*, 1990, 171: 1393-405
- [7] Huard B, Mastrangeli R, Prigent P, et al. Characterization of the major histocompatibility complex class II binding site on LAG-3 protein. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1997, 94: 5744-9
- [8] Wang J, Sanmamed MF, Datar I, et al. Fibrinogen-like protein 1 is a major immune inhibitory ligand of LAG-3. *Cell*, 2019, 176: 334-47
- [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. *Immunity*, 2022, 55: 912
- [10] Workman CJ, Dugger KJ, Vignaw DAA. Cutting edge: molecular analysis of the negative regulatory function of lymphocyte activation gene-3. *J Immunol*, 2002, 169: 5392-5
- [11] Huard B, Prigent P, Tournier M, et al. CD4/major histocompatibility complex class II interaction analyzed with CD4⁺ and lymphocyte activation gene-3 (LAG-3)-Ig fusion proteins. *Eur J Immunol*, 1995, 25: 2718-21
- [12] Guy C, Mitrea DM, Chou PC, et al. LAG3 associates with TCR-CD3 complexes and suppresses signaling by driving co-receptor-Ick dissociation. *Nat Immunol*, 2022, 23: 757
- [13] Workman CJ, Vignali DA. The CD4-related molecule, LAG-3 (CD223), regulates the expansion of activated T cells. *Eur J Immunol*, 2003, 33: 970-9
- [14] Workman CJ, Cauley LS, Kim IJ, et al. Lymphocyte activation gene-3 (CD223) regulates the size of the expanding T cell population following antigen activation *in vivo*. *J Immunol*, 2004, 172: 5450-5
- [15] Goding SR, Wilson KA, Xie Y, et al. Restoring immune function of tumor-specific CD4⁺ T cells during recurrence of melanoma. *J Immunol*, 2013, 190: 4899-909
- [16] Liang B, Workman C, Lee J, et al. Regulatory T cells inhibit dendritic cells by lymphocyte activation gene-3 engagement of MHC class II. *J Immunol*, 2008, 180: 5916-26
- [17] Casati C, Camisaschi C, Rini F, et al. Soluble human LAG-3 molecule amplifies the *in vitro* generation of type 1 tumor-specific immunity. *Cancer Res*, 2006, 66: 4450-60
- [18] Andrae S, Piras F, Burdin N, et al. Maturation and activation of dendritic cells induced by lymphocyte activation gene-3 (CD223). *J Immunol*, 2002, 168: 3874-80
- [19] Byun HJ, Jung WW, Lee DS, et al. Proliferation of activated CD1d-restricted NKT cells is down-modulated by lymphocyte activation gene-3 signaling via cell cycle arrest in S phase. *Cell Biol Int*, 2007, 31: 257-62
- [20] Huard B, Tournier M, Triebel F. LAG-3 does not define a specific mode of natural killing in human. *Immunol Lett*, 1998, 61: 109-12
- [21] Kisielow M, Kisielow J, Capoferri-Sollami G, et al. Expression of lymphocyte activation gene 3 (LAG-3) on B cells is induced by T cells. *Eur J Immunol*, 2005, 35: 2081-8
- [22] Grosso JF, Kelleher CC, Harris TJ, et al. LAG-3 regulates CD8⁺ T cell accumulation and effector function in murine self- and tumor-tolerance systems. *J Clin Invest*, 2007, 117: 3383-92
- [23] Zhou G, Sprengers D, Boor PPC, et al. Antibodies against immune checkpoint molecules restore functions of tumor-infiltrating T cells in hepatocellular carcinomas. *Gastroenterology*, 2017, 153: 1107-19
- [24] He Y, Yu H, Rozeboom L, et al. LAG-3 protein expression in non-small cell lung cancer and its relationship with PD-1/PD-L1 and tumor-infiltrating lymphocytes. *J Thorac Oncol*, 2017, 12: 814-23
- [25] Matsuzaki J, Gnjatich S, Mhaweche-Fauceglia P, et al. Tumor-infiltrating NY-ESO-1-specific CD8⁺ T cells are negatively regulated by LAG-3 and PD-1 in human ovarian cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107: 7875-80
- [26] Woo SR, Turnis ME, Goldberg MV, et al. Immune inhibitory molecules LAG-3 and PD-1 synergistically regulate T-cell function to promote tumoral immune escape. *Cancer Res*, 2012, 72: 917-27
- [27] Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, et al. Relatlimab and nivolumab versus nivolumab in untreated advanced melanoma. *N Engl J Med*, 2022, 386: 24-34
- [28] Lipson EJ, Tawbi AH, Schadendorf D, et al. Relatlimab (RELA) plus nivolumab (NIVO) versus NIVO in first-line advanced melanoma: primary phase III results from RELATIVITY-047 (CA224-047). *J Clin Oncol*, 2021, 39: 9503
- [29] Chocarro L, Blanco E, Zuazo M, et al. Understanding LAG-3 signaling. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 5282
- [30] Shi N, Zhou Y, Liu Y, et al. PD-1/LAG-3 bispecific antibody potentiates T cell activation and increases antitumor efficacy. *Front Immunol*, 2022, 13: 1047610
- [31] Jiang H, Ni H, Zhang P, et al. PD-L1/LAG-3 bispecific antibody enhances tumor-specific immunity. *Oncoimmunology*, 2021, 10: 1943180
- [32] Sung E, Ko M, Won JY, et al. LAG-3xPD-L1 bispecific antibody potentiates antitumor responses of T cells through dendritic cell activation. *Mol Ther*, 2022, 30: 2800-16

- [33] Zelba H, Bedke J, Hennenlotter J, et al. PD-1 and LAG-3 dominate checkpoint receptor-mediated T-cell inhibition in renal cell carcinoma. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7: 1891-9
- [34] Huang RY, Eppolito C, Lele S, et al. LAG3 and PD1 co-inhibitory molecules collaborate to limit CD8⁺ T cell signaling and dampen antitumor immunity in a murine ovarian cancer model. *Oncotarget*, 2015, 6: 27359
- [35] Lee J B, Ha S J, Kim H R. Clinical insights into novel immune checkpoint inhibitors. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 681320
- [36] Shi AP, Tang XY, Xiong YL, et al. Immune checkpoint LAG3 and its ligand FGL1 in cancer. *Front Immunol*, 2021, 12: 785091
- [37] Kouo T, Huang L, Pucsek AB, et al. Galectin-3 shapes antitumor immune responses by suppressing CD8⁺ T cells via LAG-3 and inhibiting expansion of plasmacytoid dendritic cells galectin-3 regulates CD8⁺ T cells via LAG-3 and pDCs. *Cancer Immunol Res*, 2015, 3: 412-23
- [38] Xu F, Liu J, Liu D, et al. LSECTin expressed on melanoma cells promotes tumor progression by inhibiting antitumor T-cell responses a novel co-inhibitor in anti-melanoma immunity. *Cancer Res*, 2014, 74: 3418-28
- [39] Chocarro L, Bocanegra A, Blanco E, et al. Cutting-edge: preclinical and clinical development of the first approved lag-3 inhibitor. *Cells*, 2022, 11: 2351
- [40] Paik J. Nivolumab plus relatlimab: first approval. *Drugs*, 2022, 82: 925-31
- [41] Sordo-Bahamonde C, Lorenzo-Herrero S, González-Rodríguez AP, et al. LAG-3 blockade with relatlimab (BMS-986016) restores anti-leukemic responses in chronic lymphocytic leukemia. *Cancers*, 2021, 13: 2112
- [42] Fougeray S, Brignone C, Triebel F. A soluble LAG-3 protein as an immunopotentiator for therapeutic vaccines: preclinical evaluation of IMP321. *Vaccine*, 2006, 24: 5426-33
- [43] Clay TD, Majem M, Felip E, et al. Results from a phase II study of efitilagimod α (soluble LAG-3 protein) and pembrolizumab in patients with PD-L1 unselected metastatic non-small cell lung carcinoma. *J Clin Oncol*, 2021, 39: 9046
- [44] Krebs M, Majem M, Felip E, et al. A phase II study (TACTI-002) of efitilagimod α (a soluble LAG-3 protein) with pembrolizumab in PD-L1 unselected patients with metastatic non-small cell lung(NSCLC) or head and neck carcinoma(HNSCC). *J Immunother Cancer*, 2020, 8: A472-3
- [45] Lamotte-Mohs R, Shah K, Smith D, et al. MGD013, a bispecific PD-1 x LAG-3 Dual-Affinity Re-Targeting (DART®) protein with T-cell immunomodulatory activity for cancer treatment. *Cancer Res*, 2016, 76: 3217
- [46] La Motte-Mohs R, Shah K, Brown JG, et al. Preclinical characterization of MGD013, a PD-1 x LAG-3 bispecific DART® molecule. *Lung*, 2017, 28: 56
- [47] Wang J, Asch AS, Hamad N, et al. A phase 1, open-label study of MGD013, a bispecific DART® molecule binding PD-1 and LAG-3 in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*, 2020, 136: 21-2