

# 免疫检查点 LAG-3 与其配体结合机制的研究进展

王多凯

(福建师范大学 福建省福州市 350000)

摘要:LAG-3(淋巴细胞活化基因-3)又称 CD233,是一种抑制性免疫检查点分子,在免疫系统中起着至关重要的调节作用。LAG-3 通过与配体的结合,调节免疫细胞的活化和功能。LAG-3 是一种在活化的 T 细胞等免疫细胞上表达的 I 型跨膜蛋白,其功能与免疫细胞的免疫调节密切相关。研究表明,LAG-3 的表达与特异性 T 细胞的免疫调节功能呈负相关。因此,抑制 LAG-3 的功能可以增强特异性 CD8<sup>+</sup>T 细胞的肿瘤杀伤作用。本文综述了 LAG-3 与其配体结合机制的研究进展与近几年来研究不足。

关键词:LAG-3;MHC-II;FGL-1;Galectin-3;LSECtin;α-synuclein

## 1 引言

抑制性免疫检查点分子是一类参与调节免疫应答的蛋白质分子,它们在机体免疫系统中起到平衡和限制免疫反应的作用。这些分子通过调控免疫细胞活化和功能,帮助维持免疫耐受、防止自身免疫攻击以及避免过度炎症反应。免疫检查点分子在免疫治疗中具有重要意义。近年来,针对免疫检查点分子的抗体药物(即免疫检查点抑制剂)已成为肿瘤免疫治疗领域的突破性进展之一。这类药物可以解除肿瘤细胞对 T 细胞的抑制作用,增强免疫应答,从而使肿瘤细胞更容易被免疫系统识别和清除。

LAG-3 免疫调节和抗肿瘤免疫中最具潜力的靶点之一。研究表明,LAG-3 可以抑制 T 细胞的活化和效应功能,促进免疫耐受和免疫逃逸。在某些情况下,LAG-3 的过度表达会导致 T 细胞功能耗竭和肿瘤免疫逃逸。目前靶向 LAG-3 的药物临床数据普遍不佳。研究表明,LAG-3 靶点药物的抗肿瘤效果不佳可能与 LAG-3 的配体 FGL-1、Galectin-3、LSECtin 和 MHC-II 有关,这些配体可以与 LAG-3 胞外区不同位点结合并影响其功能,LAG-3 靶点药物不能完全封闭 LAG-3 通路,可能是临床效果不佳的重要原因。

## 2 LAG-3 免疫检查点概述

### 2.1 LAG-3 的分子结构和域结构

LAG-3(淋巴细胞活化基因-3)是一种具有免疫功能的 I 型跨膜蛋白,LAG-3 基因位于人类 12 号染色体短臂(12p13.32),在小鼠中则位于第 6 号染色体。人类 LAG-3 基因编码一个 498 个氨基酸分子量为 70kDa 的 I 型跨膜蛋白属于 Ig 超家族成员。LAG-3 的结构包括一个胞质区域(CD)、一个跨膜区域(TMD)和一个胞外区域(ECD)。胞外区域是 LAG-3 的最大部分,这个结构域被认为是与配体结合的关键区域,由四个 Ig 样结构域组成: D1、D2、D3 和 D4。这些结构域与其他配体蛋白质相互作用,决定了 LAG-3 的功能。通过这些结构域的协同作用,LAG-3 能够调节免疫细胞的活化和抑制信号传导<sup>[1]</sup>。

### 2.2 LAG-3 的表达和分布

LAG-3 主要在免疫系统中表达,并广泛分布于多种免疫细胞中。在 T 细胞中,LAG-3 的表达受到 TCR 信号的调控。当 T 细胞受到活化刺激时,LAG-3 的表达水平会上调。此外,LAG-3 在调节性 T 细胞(Treg)中也高表达,并参与 Treg 的功能发挥。除了 T 细胞外,LAG-3 还在其他免疫细胞中表达。例如,在树突状细胞、B 细胞、自然杀伤细胞和肿瘤浸润淋巴细胞等多种免疫细胞中都能检测到 LAG-3 的表达<sup>[2]</sup>。

### 2.3 LAG-3 的调控机制

LAG-3 的表达受到多种信号通路的调控。TCR 信号是 T 细胞对抗原刺激的响应机制之一。当 T 细胞受到抗原刺激时,TCR 与抗原结合并激活下游信号传导途径,其中包括 MAPK 和 NF-κB 途径,进而促进 LAG-3 的表达。此外,转录因子 FOXP3 对 LAG-3 的表达也起到重要作用。FOXP3 是 Treg 特异性标记物,其表达能够诱导 LAG-3 的高水平表达,并参与 Treg 的稳态和功能。FOXP3 通过结合 LAG-3 基因的启动子区域,直接调控 LAG-3 的转录过程。

## 3 LAG-3 配体的概述

### 3.1 LAG-3 配体介绍

LAG-3(淋巴细胞活化基因-3)是一种重要的免疫检查点分子,其表达在多种免疫细胞类型中都存在。与其他免疫检查点分子相似,LAG-3 通过与其配体结合,调节免疫细胞的活化和抑制,从而维持免疫系统的平衡。

### 3.2 LAG-3 配体的表达和分布

#### (1) MHC-II(主要组织相容复合物 II 类分子)

MHC-II 是 LAG-3 最重要的配体之一,广泛表达于抗原呈现细胞(APC)如巨噬细胞、树突状细胞和 B 细胞等。MHC-II 通过与 LAG-3 的结合,在免疫细胞表面形成复合物,抑制 T 细胞的活化。进一步研究发现,LAG-3 对 MHC-II 的结合与其在免疫细胞中的表达水平相关,高表达的 LAG-3 能够更有效地抑制 T 细胞的活化<sup>[3]</sup>。

#### (2) FGL-1(纤维蛋白原样蛋白 1)

FGL-1 是 LAG-3 的另一个配体,它是一种由肝脏分泌产生的血浆蛋白。FGL-1 的表达在正常情况下较低,但在某些疾病状态下(如肝纤维化和肝癌)会显著增加。研究发现,LAG-3 与 FGL-1 结合后可以抑制 T 细胞的功能,并在肿瘤免疫逃逸中起重要作用。

#### (3) LSECtin(肝窦内皮细胞凝集素)

LSECtin 是一种 C 型凝集素样受体,主要表达在肝内血管内皮细胞中。研究发现,LSECtin 能够与 LAG-3 结合,并抑制 T 细胞的活化。在炎症和肿瘤微环境中,LSECtin 与 LAG-3 的结合被证明能够抑制 T 细胞的活化,从而降低免疫应答<sup>[4]</sup>。

#### (4) Galectin-3(半乳糖凝集素-3)

Galectin-3 是一种 β-半乳糖苷酶家族成员,广泛表达在多种细胞中。与 MHC-II 和 LSECtin 相似,Galectin-3 也能够与 LAG-3 结合,并抑制 T 细胞的活化。在肿瘤和炎症等免疫应答过程中,Galectin-3 与 LAG-3 的结合能够抑制 T 细胞的活化和增殖,从而促进肿瘤逃逸和免疫耐受的形成。

#### (5) α-synuclein(α-突触核蛋白)

α-synuclein 是一种神经元特异性蛋白,其异常聚集与帕金森

病等神经退行性疾病的发生有关。最近的研究发现,  $\alpha$ -synuclein 可以作为 LAG-3 的配体, 并通过与 LAG-3 结合来抑制 T 细胞的功能。这一发现揭示了免疫系统在神经退行性疾病中的潜在作用。

LAG-3 的主要配体在不同组织和细胞类型中具有不同的表达模式和分布情况。MHC-II 是 LAG-3 最重要的配体, 在抗原呈递细胞表面广泛表达。FGL-1 在正常情况下的表达较低, 但在某些疾病状态下(如肝纤维化和肝癌)会显著增加。Galectin-3 广泛表达于多种组织和细胞类型, 包括免疫细胞、上皮细胞和肿瘤细胞等。LSECtin 主要在肝脏和淋巴结内皮细胞上表达。至于  $\alpha$ -synuclein, 它主要存在于神经元中。

### 3.3 LAG-3 配体的生物学功能

LAG-3 的配体在免疫调节过程中发挥重要作用。与 MHC-II 的结合使得 LAG-3 能够负调控 T 细胞的活化, 从而抑制免疫应答。FGL-1 通过与 LAG-3 结合来调节肿瘤免疫逃逸和免疫耐受性的建立。Galectin-3 作为 LAG-3 的配体参与了多种生物学过程, 包括细胞黏附、迁移、凋亡等。LSECtin 通过与 LAG-3 的结合来负调控 T 细胞的功能。最近的研究发现  $\alpha$ -synuclein 也可以作为 LAG-3 的配体, 并通过与 LAG-3 结合来影响 T 细胞的功能<sup>[5]</sup>。

### 3.4 LAG-3 配体在疾病中的表现和作用

LAG-3 及其配体在免疫调节中的重要作用, 它们在多种疾病的发展和诊疗中起到关键作用。以下是一些相关疾病中 LAG-3 配体的表现和作用:

(1) 癌症: MHC-II 和 FGL-1 是 LAG-3 在癌症中的主要配体。癌细胞可通过高表达这些配体来激活 LAG-3 信号通路, 从而抑制抗肿瘤免疫反应并促进肿瘤逃逸。因此, 针对 LAG-3 配体的治疗策略可以增强抗肿瘤免疫应答。

(2) 自身免疫性疾病: 在自身免疫性疾病中, 如类风湿关节炎和系统性红斑狼疮等, LAG-3 及其配体的异常表达与疾病的发展密切相关。通过干扰 LAG-3 配体的结合, 可能有助于调节过度激活的免疫反应, 并减轻自身免疫性疾病的症状。

(3) 神经退行性疾病: 最近的研究发现,  $\alpha$ -synuclein 作为 LAG-3 的配体参与了神经退行性疾病的发生和发展。这一发现为探索免疫系统在神经退行性疾病中的作用提供了新的线索。

LAG-3 的主要配体包括 MHC-II、FGL-1、Galectin-3、LSECtin 和  $\alpha$ -synuclein。它们在不同组织和疾病状态下具有不同的表达模式和分布情况, 并通过与 LAG-3 结合来调节 T 细胞的功能和免疫应答。对于研究和治疗相关疾病, 进一步了解 LAG-3 配体的生物学功能和作用机制具有重要意义。

## 4 LAG-3 与其配体的结合机制

### 4.1 LAG-3 与其配体的结合模式和相互作用位点

LAG-3 与其配体的结合过程中不同的配体可能采用不同的结合模式和相互作用位点。下面将介绍 LAG-3 与 MHC-II、Galectin-3、FGL1 和 LSECtin 等配体的结合模式和相互作用位点。首先是 LAG-3 与 MHC-II 的结合模式。研究发现, MHC-II 与 LAG-3 的结合是通过 LAG-3 的胞外区域 D1 结构域和 MHC-II 的  $\alpha$  链结合位点实现的。LAG-3 胞外区 D1 结构域也被认为是 LAG-3 的配体 MHC-II 结合位点。这种结合模式使得 LAG-3 能够与 MHC-II 形成稳定的复合物, 并调控 T 细胞的活化和功能。其次是 LAG-3 与 Galectin-3 的结合

模式。研究表明, Galectin-3 能够通过其半乳糖结构域与 LAG-3 胞外区域 D2-D3 结构域上的糖基化位点直接结合, 并调节 T 细胞功能。此外, FGL1 直接与 LAG-3 胞外区域 D1-D2 结构域上特定的氨基酸位点结合抑制 T 细胞的功能帮助肿瘤实现免疫逃逸。LSECtin 和  $\alpha$ -synuclein 与 LAG-3 的具体结合位点尚不清楚。关于这些配体与 LAG-3 的结合模式和相互作用位点的具体信息仍需进一步的研究来揭示。

### 4.2 LAG-3 与其配体结合的生物学意义

LAG-3 与其配体的结合在免疫系统中起着重要的生物学作用。首先, LAG-3 的结合能够抑制 T 细胞的活化和功能。例如, LAG-3 与 MHC-II 的结合可以竞争性地占据 CD4 分子与 MHC-II 的结合位点, 从而阻断正常的 T 细胞信号传导, 抑制 T 细胞的活化和增殖。类似地, LAG-3 与其他配体的结合也可以抑制 T 细胞的功能。其次, LAG-3 的结合还可以调节免疫细胞的活化状态和功能。例如, LAG-3 与 Galectin-3 的结合能够抑制树突状细胞 (dendritic cell, DC) 的成熟和功能, 从而影响其对 T 细胞的刺激作用。此外, LAG-3 的结合还可以影响肿瘤浸润淋巴细胞 (tumor-infiltrating lymphocytes, TILs) 的功能, 进而影响肿瘤的免疫逃逸。总的来说, LAG-3 与其配体的结合在调控免疫应答、维持免疫平衡以及防止过度免疫反应等方面具有重要的生物学意义。

## 5 结论与展望

LAG-3 是一种共刺激分子, 通过与其配体结合来调节免疫应答。LAG-3 与其配体结合机制在免疫治疗和疾病研究中具有重要的潜在应用。通过深入了解 LAG-3 与其配体结合机制, 我们可以更好地理解这些疾病的发生机制, 并为开发相关的治疗手段提供新的思路。目前的研究主要集中在 MHC-II、FGL-1、Galectin-3 和 LSECtin 等配体上, 但可能还存在其他未知的配体。此外, 尽管已经有临床试验证实了 LAG-3 抑制剂在某些肿瘤类型中的有效性, 但对于潜在的耐药机制和治疗反应预测标志物的研究还非常有限。未来的研究应该致力于解析 LAG-3 抑制剂治疗的耐药机制, 并寻找可靠的生物标志物以指导临床应用。

### 参考文献:

- [1]VISAN, IOANA. New ligand for LAG-3[J]. Nature reviews neuroscience,2019,20(2):111.
- [2]WENJIE ZHAI, XIUMAN ZHOU, HONGFEI WANG, et al. A novel cyclic peptide targeting LAG-3 for cancer immunotherapy by activating antigen-specific CD8 + T cell responses[J]. 药学报 (英文版),2020,10(6):1047-1060.
- [3]钟雪锋,WANG TONGMIN. LAG-3 在肿瘤免疫治疗中的研究进展[J]. 重庆医学,2022,51(22):3943-3947.
- [4]XU,F., LIU,J., LIU,D., et al. LSECtin expressed on melanoma cells promotes tumor progression by inhibiting antitumor T-cell responses[J]. Cancer research: The official organ of the American Association for Cancer Research, Inc,2014,74(13):3418-3428
- [5]CAMISASCHI,C., DEFILIPPO,A., BERETTA,V., et al. Alternative activation of human plasmacytoid DCs in vitro and in melanoma lesions: Involvement of LAG-3[J]. The Journal of Investigative Dermatology,2014,134(7):1893-1902.