

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.15.047

LAG-3 分子的研究进展*

何 丽¹ 黄长形^{1△} 李江斌² 申焕君¹ 胡 萍¹ 朱 婷¹

(1 第四军医大学附属唐都医院传染科 陕西 西安 710038; 2 第四军医大学附属唐都医院普通外科 陕西 西安 710038)

摘要:淋巴细胞活化基因-3(lymphocyte activation gene-3, LAG-3, CD223)是免疫球蛋白超家族的成员之一,是对淋巴细胞具有抑制作用的分子。LAG-3 定位于人 12 号染色体,与 CD4 具有密切关系。研究发现猪 LAG-3 分子的结构和表达模式在哺乳动物物种中是共有的,并且可溶性的猪 LAG-3 对控制人-猪异种 T 细胞免疫反应有作用。LAG-3 分子主要表达于活化的 NK 细胞、T 淋巴细胞表面,与 HLA-II 高亲和力结合。Tr 细胞是具有调节调节功能的 T 细胞亚群,发现 Tr 细胞表面标志 CD49b 和 LAG-3 可在人和小鼠 Tr1 细胞表面表达。CD49b 和 LAG-3 的发现,使得在体内对 Tr 细胞进行跟踪具有可行性,纯化 Tr1 细胞作为一种细胞治疗方法具有可行性。LAG-3 通过对胰腺中抗原特异性 T 细胞增殖的选择性抑制,可以使用 LAG-3 作为 1 型糖尿病病情进展的一种新的替代标记,检测 LAG-3 分子可能成为 T 细胞定向免疫治疗效果评估的一种方法。肿瘤浸润的 CD8⁺T 细胞表面 LAG-3 表达上调,LAG-3 的抑制作用在 HCC 的细胞免疫应答中发挥着重要的作用,可见阻断 LAG-3 分子的表达有可能成为治疗肿瘤的新方法。慢性病毒感染性疾病时常发生 T 细胞衰竭,T 细胞通过 LAG-3 分子的限制作用和 MHC II 类信号分子的表达其抑制功能,这有利于慢性病毒感染性疾病的治疗。疟原虫感染增加了抑制性受体 LAG-3 的表达,疟原虫感染引起的特异性 T 细胞功能衰竭可通过抑制性疗法来治疗。LAG-3 的表达可能有利于黑色素瘤的增殖,阻断 LAG-3-MHC II 类分子相互作用的化合物可用于黑色素瘤的治疗。此外,使用 LAG-3 毒性抗体选择性的靶向激活 T 细胞可阻碍 T 细胞参与的迟发型超敏反应。

关键词:LAG-3; Tr 细胞; 糖尿病; 肿瘤; 病毒感染

中图分类号:R392.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)15-2989-05

The Research Progress of LAG-3 Molecular*

HE Li¹, HUANG Chang-xing^{1△}, LI Jiang-bin², SHEN Huan-jun¹, HU Ping¹, ZHU Ting¹

(1 Affiliated Tangdu hospital of The fourth Military Medical University, Infectious Department, Xi'an, Shaanxi, 710038, China;

2 Affiliated Tangdu hospital of The fourth Military Medical University General Surgery, Xi'an, Shaanxi, 710038, China)

ABSTRACT: Lymphocyte activation gene-3 (lymphocyte activation gene-3, LAG-3, CD223) is one of immunoglobulin superfamily numbers. It is a inhibitory molecule for lymphocytes. LAG-3 is located on human chromosome 12, a close relationship with CD4. Study found that pig LAG-3 molecule structure and expression patterns in mammalian species are common. Soluble pig LAG-3 play a role in person - Pig heterologous T cell immune responses. LAG-3 molecule is mainly expressed on activated NK cells, T lymphocytes. It has high affinity with HLA-II. Tr cells are capable of regulating the regulatory function of T cell subsets and found Tr cell surface markers CD49b and LAG-3 in human and mouse Tr1 cell. CD49b and LAG-3 is found, which make purified Tr1 cells as a cell therapy approach become feasible. LAG-3 could inhibit selectively antigen-specific T cells in the pancreas. As a result, LAG-3 can be used as a new surrogate marker in the progression of type 1 diabetes. Detecting LAG-3 molecules may be a new method in directed T cell immunotherapy effect assessment. Tumor infiltrating CD8⁺T cells up-regulated LAG-3. LAG-3 plays an important role in HCC. Blocking the expression of LAG-3 molecule may become a new method of cancer treatment. Chronic viral infection often occurs when T cells failure. T cells play its suppression function via the limitations of LAG-3 molecule and MHC II, which is conducive to chronic viral infectious diseases. Plasmodium infection increases the expression of LAG-3, and it could be treated by inhibiting therapy. LAG-3 expression may favor the proliferation of melanoma, and blocking LAG-3-MHC II molecules interacting compounds can be used in the treatment of melanoma. In addition, the use of LAG-3 antibodies selective toxicity of T cell activation can hinder targeting T cells which were involved in delayed-type hypersensitivity.

Key words: LAG-3; Tr cell; Diabetes; Tumor; Virus infection

Chinese Library Classification: R392.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)15-2989-05

淋巴细胞活化基因-3,即 LAG-3,也称 CD223。它是免疫球蛋白超家族成员的一种膜蛋白。分子量为 70KDa^[1]定位于人

12 号染色体(20p13.3)。LAG-3 基因包括 8 个外显子,相对应的 cDNA 编码含有 498 个氨基酸的膜蛋白,该膜蛋白含有四个胞

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81072434)

作者简介:何丽(1987-),女,硕士研究生,研究方向:慢性乙肝的发病机制,电话:18392180892, E-mail:succesheli_19@163.com

△ 通讯作者:黄长形, E-mail:changxing_h@hotmail.com

(收稿日期:2013-11-12 接受日期:2013-12-10)

外免疫球蛋白超家族结构域,结构域类型为:一个V区和三个C2区。V区有特异性,因为在结构域的中间有一个额外的环,还含有一个异常的链内"二硫桥"。发现在LAG-3分子1、3之间和2、4之间有强大的内部同源性,因此LAG-3分子很可能是通过一个预先存在的基因复制演变而来,该基因编码了两个免疫球蛋白超家族结构域。本篇综述重点介绍LAG-3分子结构的新发现和该分子与免疫性疾病、肿瘤、疟原虫感染、超敏反应等疾病关系的研究进展。

1 生物学特性

1.1 LAG-3 的结构

对LAG-3分子和CD4分子的肽段序列、外显子及内含子的组成两方面比较分析,得出结论:这两个分子具有密切的相关性。这两个分子的基因都定位于第12号染色体的断臂末端更说明了这一点^[1]。Kim^[2]等对猪LAG-3的完整cDNA序列克隆和测序,猪LAG-3cDNA包含有一个编码507个氨基酸的开放阅读框(1524bp)。经鉴定,猪LAG-3与人、大鼠、小鼠氨基酸同源性分别为78%、66%和67%。此外,流式细胞计数分析也证实了猪CD3⁺T细胞表面的LAG-3是PHA刺激后诱导产生的。这表明猪LAG-3分子的结构和表达模式在哺乳动物物种中是共有的。Kim^[2]等人同时也构建了包含有MHC II类分子关键结合位点(D1和D2区域)的可溶性猪LAG-3分子,该位点和免疫球蛋白重链的恒定区结合。流式细胞术分析表明可溶性的猪LAG-3可以和猪及人的MHC II类分子结合。此外,在人-猪异种混合淋巴细胞反应中,可溶性猪LAG-3分子以剂量依赖的方式抑制人淋巴细胞的增殖。这些结果表明可溶性的猪LAG-3对控制人-猪异种T细胞免疫反应是有作用的。

Li N^[3]等研究发现LAG-3分子可将D4跨膜结构域的连接肽裂解为两个保持有膜相关性的片段:一个54KDa的片段,包含所有细胞外结构域,在细胞表面通过D1结构域以LAG-3全长(70KDa)寡聚化;另一个是16KDa的肽段,它包含了跨膜区和胞浆区的结构域。LAG-3裂解的机制将有助于T细胞调节性膜蛋白LAG-3功能的研究。有研究^[4]发现可通过金属蛋白酶介导的LAG-3裂解去调控T细胞的增殖和效应功能。在该研究中,LAG-3的裂解是通过两种跨膜金属蛋白酶中介的,这两种酶分别是:ADAM10和ADAM17。该研究证明LAG-3可以被裂解去促进T细胞的增殖和细胞因子的产生,从而建立一种通过金属蛋白酶介导LAG-3裂解的全新模式去调节T细胞的生物学功能。

1.2 LAG-3 的表达

LAG-3分子主要表达于活化的NK细胞、T淋巴细胞表面,与HLA-II高亲和力结合,参与淋巴细胞的活化^[7,8]。LAG-3负调控T淋巴细胞的增殖活化和T细胞的动态平衡^[9],LAG-3的异位表达也参与T细胞的调节活动。Workman^[10]等研究发现LAG-3缺乏的老年小鼠体内T细胞的数量是野生型的2倍,CD4⁺CD8⁺LAG-3⁻的T细胞能增强淋巴细胞增殖和维持稳态,这种功能在野生型已因LAG-3的异位表达而终止。此外,用抗LAG-3单克隆抗体进行体内治疗,与LAG-3缺乏的细胞相比可以明显增强T细胞的增殖。LAG-3对T细胞稳态的下调,导致多种细胞的增殖,如B细胞、巨噬细胞、粒细胞和树突状细

胞。总之,调节性T细胞依赖于LAG-3对T细胞稳态进行最佳调控。已证实LAG-3通过调节性T细胞依赖或者非依赖机制负性调控T细胞稳态。Workman^[11]等通过实时荧光定量PCR研究发现,LAG-3在类浆细胞性树突状细胞表面的表达是调节性T细胞或活化的效应T细胞表面表达的10倍,表明LAG-3分子可能在类浆细胞性树突状细胞的生物学功能中发挥着重要的作用。

2 LAG-3 与疾病

2.1 LAG-3 与 Tr1 型细胞

Tr细胞是一群增值能力低、具有免疫低反应性及免疫调节功能的细胞,它是不同于辅助性T细胞(Th1、Th2)的具有调节调节功能的T细胞亚群,属于抑制性CD4⁺T细胞的一类。1型调节性T细胞(type 1 regulatory T cells, Tr1)是调节性T细胞中的一种类型,它可分泌免疫抑制因子IL-10,也可通过接触抑制机制对效应性T细胞产生强大的抑制作用。Tr1型细胞在外周血中被诱导增殖,对促进和维持免疫耐受性发挥着举足轻重的作用。但Tr1型细胞的表面特异性标志的缺乏限制了对它进一步的研究和临床应用,Gagliani^[12]等人通过对人Th1细胞基因表达谱的克隆扩增,发现细胞表面标志CD49b和LAG-3可在人和小鼠Tr1细胞表面稳定、选择性的共表达,并且在肠道感染、寄生虫感染的鼠模型和健康志愿者的外周血中均发现了这些特异性的细胞表面标志。CD49b和LAG-3的共表达,使得具有高度抑制性作用的Tr1细胞在体外无反应培养成为可能,从而可以对异体造血干细胞移植后,发生免疫耐受的受试者外周血中的Tr1细胞进行跟踪,从而进一步探究移植后患者发生免疫耐受的机制。CD49b和LAG-3的发现,使得在体内对Tr细胞进行跟踪具有可行性,纯化Tr1细胞作为一种细胞治疗方法,可以诱导或者恢复免疫中介性疾病的免疫耐受性。此外,夏晓群^[13]等人发现通过改变Tr1型细胞的增殖、调节相关细胞因子IL-10的水平来控制哮喘气道炎症和气道高反应性,这可能成为哮喘治疗的一个新方向。

2.2 LAG-3 与糖尿病

Maria Bettini^[14]等研究发现在NOD小鼠(非肥胖型糖尿病小鼠)体内,LAG-3通过对胰腺中抗原特异性T细胞增殖的选择性抑制,对免疫性疾病的调节发挥着重要的作用,并且对细胞表型的生物学效应无影响。当LAG-3缺乏时,非肥胖型糖尿病患者胰腺的胰岛细胞在早年T细胞就开始增殖,并迅速积累,此过程与CD4⁺T细胞上CXCR3表达的增加有关,也与LAG-3缺乏的NOD小鼠胰岛细胞上CD4⁺T细胞和CD8⁺T细胞的增殖有关。7周龄NOD小鼠胰岛细胞由于LAG-3的缺乏而加速糖尿病进程。研究显示LAG-3缺乏将增强触发或加速糖尿病进程的病理性的T细胞的增殖,同时发现,尽管这些细胞在疾病的后期阶段在外周血中可以增殖,但这些细胞强大的病理性克隆扩增也可能会受到胰岛细胞自身的限制,这说明我们可以对LAG-3分子在调控自身免疫性疾病中的作用进行更加深入的研究。同时,该研究也提示了LAG-3分子的单核苷酸的多态性可能与多发性硬化症的易感性相关^[15]。因此,通过竞争性的单克隆抗体增强LAG-3分子的活性治疗1型糖尿病的方法有待进一步研究。

阻止糖尿病性 T 细胞的活化对延缓 1 型糖尿病的发病有重要作用,LAG-3 分子和金属蛋白酶肿瘤坏死因子转换酶共同调节 TH1 型细胞应答免疫反应。Meghan^[16]等人研究利用 NOD 小鼠模型发现可以通过使用抗氧化剂控制氧化还原反应,从而调节肿瘤坏死因子转换酶中介的 LAG-3 分子脱落,进而阻止糖尿病性 T 细胞的激活和延缓疾病进展。该研究也支持在临床前研究中,可以使用 LAG-3 作为 1 型糖尿病病情进展的一种新的替代标记,检测 LAG-3 分子可能成为 T 细胞定向免疫治疗效果评估的一种方法。

2.3 LAG-3 与肿瘤

Grosso^[17]等研究发现 LAG-3 对抑制自身免疫反应中 CD4⁺ 调节性 T 细胞的功能具有重要作用。LAG-3 通过直接作用于 CD8⁺T 细胞而维持自身和肿瘤抗原的免疫耐受性。幼稚 CD8⁺T 细胞表达低水平的 LAG-3,当肿瘤抗原刺激时,LAG-3 表达量增加。在抗原表达的器官或者肿瘤上,抗原特异性 CD8⁺T 细胞表面 LAG-3 的表达明显增加。体内抗 -LAG-3 的阻断作用或 LAG-3 基因的剔除,均可以增加器官或肿瘤抗原特异性 CD8⁺T 细胞的增殖。LAG-3 的阻断联合抗肿瘤疫苗可以显著增加肿瘤实质细胞中活化 CD8⁺T 细胞的数量,这种效应的产生是 CD4⁺T 细胞非依赖性的,也需要 CD8⁺T 细胞表达 LAG-3。

HBV 特异性 T 细胞在肝细胞癌(Hepatocellular Carcinoma, HCC)的发病机制中发挥着重要的作用,但是目前对 HCC 患者 HBV 特异性 CD8⁺T 细胞的功能知之甚少。LAG-3 是一种对 T 细胞功能有着多种生物学效应的抑制性分子。Fu-Jun Li^[18]等对 HCC 患者外周血淋巴细胞和肿瘤浸润的淋巴细胞中的特异性 CD8⁺T 细胞的数量和功能进行检测发现,与 HCC 患者的外周血淋巴细胞相比,肿瘤浸润的 CD8⁺T 细胞表面 LAG-3 表达上调,LAG-3 分子的 mRNA 在肿瘤浸润的 CD8⁺T 细胞表面表达也升高。此外,还发现在肿瘤发生的部位被侵袭的 CD8⁺T 细胞有严重的功能缺陷。这说明在 T 细胞反应中,LAG-3 是一种下调性的抑制性分子,因此发现 LAG-3 的表达与 HBV 特异性 CD8⁺T 细胞功能衰竭之间具有相关性。总之,LAG-3 的抑制作用在 HCC 的特异性细胞免疫应答中发挥着重要的作用。在人肝细胞癌中已经存在肿瘤抗原特异性 T 细胞,在体内这些细胞的激活将可能有助于寻找到安全且有效的治疗肿瘤的方法,比如,阻断 LAG-3 分子的表达。

Sierra^[19]等发现 LAG-3 分子可溶性的重组二聚体具有能增强肿瘤疫苗的免疫原性的功能。新近的临床实验也发现 LAG-3 的可溶性的二聚体可以和化疗相结合用于肿瘤的临床治疗。Demeure^[20]等利用荧光激活细胞分选器(Fluorescence Activating Cell Sorter, FACS)从八个新鲜肾细胞癌中分离肿瘤浸润淋巴细胞,发现 11%-48% 的淋巴细胞表达 LAG-3,而且大多集中于 CD8⁺T 细胞表面。免疫组织化学分析证实了在 9/11 肾细胞癌、3/5 黑色素瘤、7/7 淋巴瘤等不同肿瘤肿瘤浸润淋巴细胞中有 LAG-3 分子的表达。因为抗原提呈细胞和肿瘤浸润细胞本身都高表达主要组织相容复合体(major histocompatibility complex, MHC) II 类分子,他们首先研究了是否表达 LAG-3/MHC II 类分子的 T 细胞之间的接触影响了肿瘤细胞的识别。发现当 LAG-3 特异性单克隆抗体缺乏时,在两组肾细胞癌特异性 CD8⁺T 细胞克隆中没有发现细胞毒抑制效应,而与

LAG-3 Ig 结合的 MHC II 类分子可以提高成熟树突状细胞刺激幼稚 T 细胞增殖和 T 细胞产生依赖 IL-21 的 INF- γ 的能力。这些结果表明,在抗原提呈细胞表面的 MHC II 类分子的参与下,表达 LAG-3 的肿瘤浸润淋巴细胞有助于抗原提呈细胞的活化,但没有下调细胞毒性的功能。

Woo^[21]等发现抗 -LAG-3 和抗 -PD-1 联合免疫疗法可抑制肿瘤生长;编码 LAG-3 和 PD-1 基因的小鼠发展成致命的全身性自身免疫性疾病。在 T 细胞反应中 CTLA-4、PD-1 和 LAG-3 均是负性调节因子,高水平、双倍的 LAG-3 和 PD-1 表达很大程度上限制了肿瘤浸润淋巴细胞的增殖。表明 PD-1 和 LAG-3 联合阻断对肿瘤免疫治疗有良好前景。Okazaki^[22]等建立了自身免疫性疾病的小鼠模型。发现在小鼠体内,LAG-3 是一个关键性的自身免疫性疾病的调节因子。LAG-3 与 PD-1 或其它的免疫调节基因发挥协同作用,共同阻碍自身免疫性疾病的发展。Matsuzaki^[23]等发现在人类卵巢癌中,肿瘤浸润 NY-ESO-1 抗原特异性 CD8⁺T 细胞也受 LAG-3 和 PD-1 分子的负性调控,LAG-3 分子在降低 PD-1⁺CD8⁺T 细胞的效应功能中发挥着关键作用。双重阻断 LAG-3 和 PD-1 通路有利于恢复 T 细胞的效应功能。Camisaschi^[24]等发现在肿瘤增殖部位,CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ 调节性 T 细胞的表达与 LAG-3 分子有关。进一步揭示了人调节性 T 细胞的表型异质性,发现了健康人和癌症患者体内调节性 T 细胞质的区别,可见 LAG-3⁺ 调节性 T 细胞在癌症患者外周血单个核细胞和肿瘤微环境中选择性增殖。

2.4 LAG-3 与慢性病毒感染

慢性病毒感染性疾病时常常发生 T 细胞衰竭,T 细胞衰竭的分子机制始终未能清晰阐明。Blackburn^[25]等研究发现 CD8⁺T 细胞的衰竭受多种抑制性受体共表达的负性调控。衰竭的 CD8⁺T 细胞可表达 7 个抑制性受体。多种不同的抑制性受体共表达与 T 细胞衰竭及更严重的感染密切相关^[26]。衰竭 T 细胞通过各种抑制性通路的调控是必要的,对 T 细胞抑制性受体 PD-1 和 LAG-3 的阻断,可协同提高 T 细胞反应和降低体内病毒载量。因此,慢性病毒感染时 CD8⁺T 细胞反应受抑制性受体共表达的复杂模式调控。Kao^[27]等利用 LCMV 慢性感染小鼠模型发现:在 P14 细胞中利用逆转录病毒过表达方式增加 T-bet 表达,从而可以增强 KLRG-1 的表达,但是却抑制了 LAG-3、CD160、BTLA 及 PD-1 在慢性 LCMV 中的表达;T-bet 在 CD8⁺T 细胞的表达与 PD-1、LAG-3 等抑制性受体的表达呈负相关。这些结果表明了在慢性病毒感染时,LAG-3 等多种抑制性受体与 T 细胞功能衰竭具有相关性。Richter^[28]等发现 LCMV 感染后衰竭的 CD8⁺T 细胞也表达负性调节因子 LAG-3。在体外抗原肽刺激时,病毒特异性 CD8⁺T 细胞上的 LAG-3 的表达在短期内保持稳定。然而,在体内和体外阻断 LAG-3 并不能促进病毒特异性 CD8⁺T 细胞产生细胞因子,也不能改变各器官的病毒滴度。此外,慢性 LCMV 感染时 LAG-3 并不影响 T 细胞的活化或细胞分裂。这表明在 LCMV 感染时,LAG-3 分子在衰竭的 CD8⁺T 细胞上持续表达,但是 LAG-3 分子本身却不能促进 T 细胞的衰竭。

不像人或小鼠的 LAG-3,家养动物的 LAG-3 的功能性研究没有被报道过。Konnai^[29]等对感染了牛白血病病毒的牛体内的细胞的 LAG-3 表达进行分析,发现与 LAG-3⁺CD8⁺ 细胞和

LAG-3⁺CD3⁺细胞结合的 MHC II 类分子显著高于对照组动物。与对照组和无症状组牛相比,持续病毒感染的牛外周血单个核细胞上 LAG-3 分子的平均荧光强度明显增高。而 PD-1 和 LAG-3 的阻断实验表明,在病毒持续感染的牛外周血单个核细胞中增加 PD-1 和 LAG-3 抗体可上调 INF- γ 和 IL-2 的表达。这个发现表明当感染牛白血病毒时,T 细胞通过 LAG-3 分子的限制作用和 MHC II 类信号分子的表达发挥其抑制功能。

2.5 LAG-3 与疟原虫感染

疟原虫感染红细胞引起临床疟疾。寄生虫特异性 CD4⁺T 细胞与人类疟疾感染的严重程度有关,Butler^[30]等发现人恶性疟原虫感染增加了抑制性受体 PD-1 分子的表达。在体内阻断 PD-1 和 LAG-3 可恢复 CD4⁺T 细胞功能和扩增 T 滤泡辅助细胞和生发中心 B 细胞及浆母细胞数量,同时能增加保护性抗体数量,有利于迅速清除小鼠血液感染阶段的疟原虫。因此,慢性疟原虫感染引起的特异性 T 细胞功能衰竭可通过抑制性疗法来治疗。研究还发现远系繁殖的 Swiss Webster 小鼠的临床症状获得改善,表明治疗性 PD-1 和 LAG-3 阻断能更有效的刺激抗疟疾反应,并且不依赖于 MHC 等位基因或寄生虫抗原、B 细胞及 CD4⁺T 细胞的靶向表位。介于免疫遗传的复杂性,在远系繁殖群体中,表型和功能性 CD4⁺T 细胞衰竭的研究可以使用替代激活标记的方法,进而去识别和跟踪疟原虫血液感染阶段 CD4⁺T 细胞反应。

2.6 LAG-3 与黑色素瘤

黑色素瘤是最具侵袭性的皮肤癌,该病癌细胞表达 MHC II 类分子,使其可以通过免疫系统清除肿瘤。Patrice Hemon^[31]等发现 MHC II 类分子的表达会引起不良的疾病预后。LAG-3 是表达在黑色素瘤浸润的 T 淋巴细胞表面 MHC II 类分子的天然配体,该研究推测 LAG-3 的表达可能有利于黑色素瘤的增殖,并且证实可溶性 LAG-3 分子和 LAG-3 转染细胞可以促进 MHC II 类分子阳性的黑色素瘤细胞的增殖,但对 MHC II 类分子阴性的细胞无此作用。在黑色素瘤细胞上表达的 LAG-3 和 MHC II 类分子相互作用,可以上调 MAPK/Erk 和 PI3K/Akt 两条具有不同动力学的通路,使用这两种通路的特异性抑制剂发现 LAG-3 参与阻碍凋亡。在黑色素瘤细胞中,LAG-3-MHC II 类分子的相互作用可以被看作是一个双向免疫逃逸通路。未来,阻断 LAG-3-MHC II 类分子相互作用的化合物可能作为一种佐剂,用于 MHC II 类分子阳性黑色素瘤的治疗。

2.7 LAG-3 与迟发型超敏反应

活化的 T 淋巴细胞在许多自身免疫性疾病和器官移植排斥反应中发挥着重要作用。已有研究证明抗 -LAG-3 抗体对大鼠心脏移植排斥反应的调节作用。Hemon^[32]等研发出具有细胞毒性的 LAG-3 嵌合抗体(A9H12),并且评估了它在非人类灵长动物的迟发型超敏反应模型中作为一种选择性治疗消耗剂的潜力。A9H12 对其抗原具有较高的亲和力,在体外试验中它可清除人巨细胞病毒感染后活化的 CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞。在体内,单次静脉注射 A9H12 或 0.1/kg 就足够消耗 LAG-3 活化的 T 细胞;在结核菌素诱导的迟发型超敏反应的狒狒模型中,A9H12 可抑制 Th1 细胞参与的皮肤炎症反应,也减少了参与皮肤炎症反应的 T 淋巴细胞和巨噬细胞的数量。该研究也证

实在自身免疫性疾病和移植排斥反应的治疗中,与传统免疫抑制剂相比,抗 -LAG-3 可能达到更好的治疗效果。

3 小结与展望

综上所述,LAG-3 是一类表达于淋巴细胞表面的抑制性分子,参与调节 T 淋巴细胞、效应 T 淋巴细胞等的增殖与活化,与自身免疫性疾病、肿瘤及慢性病毒感染性疾病有关,并对维持生物体内环境稳定发挥一定的作用。在非人类灵长动物的迟发型超敏反应模型中,使用 LAG-3 毒性抗体选择性的靶向激活 T 细胞可阻碍 T 细胞参与的皮肤炎症反应。在自身免疫性疾病(或同种异体移植反应),如多发性硬化、类风湿性关节炎、银屑病、甲状腺炎等疾病中,它也有望成为一种新的治疗方法。总之,LAG-3 分子阻断剂将有可能在调节淋巴细胞免疫反应及各种免疫相关的疾病的治疗方面发挥重要的作用。

参考文献(References)

- [1] 龚洪立,陶磊,周梁. LAG-3 在免疫系统的研究进展[J]. 复旦学报, 2010,37(4): 495-497
- [2] Gong Hong-li, Tao Lei, Zhou Liang. Leading edge of the lymphocyte activation gene-3[J]. Fudan University, 2010,37(4): 495-496
- [3] Triebel F, Jitsukawa S, Baixeras E, et al. A novel lymphocyte activation gene closely related to CD4[J]. J Exp Med, 1990,171(5): 1393-1405
- [4] Kim SS, Kim SH, Kang HS, et al. Molecular cloning and expression analysis of pig lymphocyte activation gene-3 (LAG-3; CD223) [J]. Vet Immunol Immunopathol, 2010,133(1): 72-79
- [5] Kim SS, Byun HJ, Kim SH, et al. Soluble pig lymphocyte activation gene-3 (LAG-3; CD223) inhibits human-to-pig xenogeneic mixed lymphocyte reaction[J]. Biotechnol Lett, 2010,32(2): 203-208
- [6] Li N, Workman CJ, Martin SM, 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
- [7] Li N, Wang Y, Forbes K, et al. Metallophores regulate T-cell proliferation and effector function via LAG-3 [J]. EMBO J, 2007, 26(2): 494-504
- [8] Workman CJ, Rice DS, Dugger KJ, et al. Phenotypic analysis of the murine CD4-related glycoprotein, CD223 (LAG-3) [J]. Eur J Immunol, 2002,32(8): 2255-2263
- [9] Workman CJ, Dugger KJ, Vignali DA. Cutting edge: molecular analysis of the negative regulatory function of lymphocyte activation gene-3 [J]. J Immunol, 2002,169(10): 5392-5395
- [10] Blackburn SD, Shin H, Haining WN, et al. Coregulation of CD8⁺T cell exhaustion by multiple inhibitory receptors during chronic viral infection[J]. Nat Immunol, 2009,10(1): 29-37
- [11] Workman CJ, Vignali DA. Negative regulation of T cell homeostasis by lymphocyte activation gene-3 (CD223) [J]. J Immunol, 2005,174(2): 688-695
- [12] Workman CJ, Wang Y, El Kasm KC. LAG-3 regulates plasmacytoid dendritic cell homeostasis [J]. J Immunol, 2009,182(4): 1885-1891
- [13] Gagliani N, Magnani CF, Huber S. Coexpression of CD49b and LAG-3 identifies human and mouse T regulatory type 1 cells [J]. Nat Med, 2013,19(6): 739-746
- [14] 夏晓群,李燕,陈庄. 1 型调节性 T 细胞(Tr1)与哮喘的研究进展[J]. 西南军医, 2010,12(6): 1170-1173

- Xia Xiao-qun, Li Yan, Chen Zhuang. The research progression of Type 1 regulatory T cells (Tr1) and Asthma[J]. Journal of Military Surgeon in Southwest China, 2010, 12(6): 1170-1173
- [14] Bettini M, Andrea L. Workman S, et al. Accelerated autoimmune diabetes in the absence of LAG-3 [J]. J Immunol, 2011, 187(7): 3493-3498
- [15] Zhang Z, Duvefelt K, Svensson F, et al. Two genes encoding immune-regulatory molecules (LAG3 and IL7R) confer susceptibility to multiple sclerosis[J]. Genes Immun, 2005, 6(2): 145-152
- [16] Delmastro MM, Styche AJ, Trucco MM. Modulation of redox balance leaves murine diabetogenic TH1 T cells "LAG-3-ing" behind[J]. Diabetes, 2012, 61(7): 1760-1768
- [17] Grosso JF, Kelleher CC, Harris TJ. 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
- [18] Fu-Jun Li, Ying Zhang, Guang-Xin Jin. Expression of LAG-3 is coincident with the impaired effector function of HBV-specific CD8⁺T cell in HCC patients[J]. Immunology Letters, 2013, 150(1-2): 116-122
- [19] Sierro S, Romero P, Speiser DE. The CD4-like molecule LAG-3, biology and therapeutic applications [J]. Expert Opin Ther Targets, 2011, 15(1): 91-101
- [20] Demeure CE. T Lymphocytes infiltrating various tumour types express the MHC class II ligand lymphocyte activation gene-3 (LAG-3): role of LAG-3/MHC class II interactions in cell-cell contacts[J]. Eur J Cancer, 2001, 37(13): 1709-1718
- [21] Woo SR, Turnis ME, Goldberg MV. 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
- [22] Okazaki T, Okazaki IM, Wang J. PD-1 and LAG-3 inhibitory co-receptors act synergistically to prevent autoimmunity in mice [J]. J Exp Med, 2011, 208(2): 395-407
- [23] Matsuzaki J, Gnjatich S, Mhawech-Fauceglia P. Tumor-infiltrating NY-ESO-1-specific CD8⁺T cells are negatively regulated by LAG-3 and PD-1 in human ovarian cancer[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107(17): 7875-7880
- [24] Camisaschi C, Casati C, Rini F. LAG-3 expression defines a subset of CD4⁺CD25^{high}Foxp3⁺ regulatory T cells that are expanded at tumor sites[J]. J Immunol, 2010, 184(11): 6545-6551
- [25] Blackburn SD, Shin H, Nicholas Haining W. Coregulation of CD8⁺ T cell exhaustion by multiple inhibitory receptors during chronic viral infection[J]. Nat Immunol, 2009, 10(1): 29-37
- [26] Kassu A, Marcus RA. Receptors during Chronic HIV Infection Function by Multiple Costimulatory Regulation of Virus-Specific CD4⁺T Cell[J]. J Immunol, 2010, 185(5): 3007-3018
- [27] Kao C, Kenneth J. Oestreich. T-bet represses expression of PD-1 and sustains virus-specific CD8 T cell responses during chronic infection [J]. Nat Immunol, 2011, 12(7): 663-671
- [28] Richter K, Agnellini P, Oxenius A. On the role of the inhibitory receptor LAG-3 in acute and chronic LCMV infection[J]. Int Immunol, 2010, 22(1): 13-23
- [29] Konnai S, Suzuki S, Shirai T. Enhanced expression of LAG-3 on lymphocyte subpopulations from persistently lymphocytotic cattle infected with bovine leukemia virus [J]. Comp Immunol Microbiol Infect Dis, 2013, 36(1): 63-69
- [30] Butler NS, Moebius J, Pewe LL. Therapeutic blockade of PD-L1 and LAG-3 rapidly clears established blood-stage Plasmodium infection [J]. Nat Immunol, 2011, 13(2): 188-195
- [31] Hemon P, Jean-Louis F, Ramgolam K. MHC class II engagement by its ligand LAG-3 (CD223) contributes to melanoma resistance to apoptosis[J]. J Immunol, 2011, 186(9): 5173-5183
- [32] Poirier N, Haudebourg T, Brignone C. Antibody-mediated depletion of lymphocyte-activation gene-3 (LAG-3 (+))-activated T lymphocytes prevents delayed-type hypersensitivity in non-human primates [J]. Clin Exp Immunol, 2011, 164(2): 265-274