
科学家提出LAG-3顺式邻近激活机制和自免治疗新策略

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/34171.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

科学家提出LAG-3顺式邻近激活机制和自免治疗新策略

免疫细胞尤其是T细胞在抗病毒感染和清除肿瘤方面发挥着重要作用。然而，一旦调控失衡，这些强大的细胞也可能反过来攻击自身组织，诱发自身免疫性疾病。长期以来，T细胞相关的自身免疫治疗多依赖广谱免疫抑制策略，如糖皮质激素、JAK抑制剂、泛T细胞清除性抗体以及阻断初始T细胞激活通路的CTLA-4-Fc融合蛋白等。这些方法往往缺乏细胞特异性，疗效有限，且常伴随感染风险和严重副作用。如何精准识别并调控致病性T细胞，并保留其他正常T细胞对机体防御至关重要的功能，正成为自身免疫治疗的核心方向和难点。

免疫检查点通路特别是PD-1和LAG-3，在活化的T细胞诱导表达并精细负调其功能，从而在多种免疫疾病中发挥关键作用。近年来，PD-1及其配体PD-L1的阻断抗体广泛用于肿瘤免疫治疗，同时PD-1激动抗体也在自身免疫病中初现治疗潜力。LAG-3是另一经典的T细胞抑制性受体。LAG-3和PD-1都特异表达在肿瘤相关耗竭性T细胞表面，但有研究发现LAG-3可更特异地表达在自身免疫相关的致病性T细胞。尽管LAG-3阻断抗体Relatlimab已被获批用于治疗黑色素瘤，但其临床疗效相对有限，且高度依赖与PD-1抗体的联合使用。虽然LAG-3与PD-1几乎同期在30多年前被发现，但其信号转导及配体调控机制仍是未解之谜，制约了该通路的基础研究与临床转化进展。因此，剖析LAG-3激活机制，对于突破当前免疫治疗瓶颈、推动新一代免疫治疗策略研发至关重要。

近日，中国科学院生物物理研究所娄继忠研究组与合作者，首次系统性揭示了LAG-3抑制受体由其经典配体MHC-II调控的条件性激活机制：LAG-3不是简单依赖配体结合本身，而是依赖MHC-II介导的TCR空间邻近效应，使LAG-3与TCR复合物形成顺式共定位并发生相分离，从而实现CD4⁺ T细胞的有效抑制。这一发现颠覆了人们对免疫检查点特别是LAG-3激活机制的传统认知。LAG-3对激活条件的高度依赖性，意味着其在体内难以被有效触发，但这为精准干预自身免疫性T细胞提供了独特机会。基于这一机制，该研究创新性地开发出靶向LAG-3与TCR的双特异T细胞抑制抗体（BiTS）。BiTS可特异性调控LAG-3阳性的致病性T细胞，并在多种自身免疫病动物模型中展现出显著的治疗效果。

同时，该研究提出“顺式共定位依赖性免疫检查点”新概念，表明LAG-3不是传统意义上单纯依赖配体结合的受体，其功能调控依赖其在免疫突触中与TCR的空间距离。这种条件性机制一定程度上解释了LAG-3在癌症治疗中单药效果有限的原因，也为其在自身免疫疾病中富有潜力的应用提供了理论支持。进一步，该研究提出了“顺式抑制双抗”的自身免疫治疗新策略，有望推动新一代靶向致病T细胞的精准免疫疗法的开发工作，并在自身免疫性疾病治疗领域开辟新方向。

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](http://www.iikx.com)转发