

许康,白丽. TIM-3 在肿瘤免疫及免疫治疗中的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(8): 109-115.

Xu K, Bai L. Research progress on TIM-3 in tumor immunity and immunotherapy [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(8): 109-115.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2022.08.015

TIM-3 在肿瘤免疫及免疫治疗中的研究进展

许康¹,白丽^{1,2*}

(1.大理大学基础医学院,云南大理 671000;2.大理大学云南省昆虫生物医药研发重点实验室,云南大理 671000)

【摘要】 随着免疫检查点分子的发现以及相关研究的不断发展,免疫检查点阻断治疗成为肿瘤免疫治疗的重点研究之一。免疫检查点 T 细胞免疫球蛋白粘蛋白 3 (TIM-3) 是属于 TIM 家族的跨膜蛋白,表达于多种免疫细胞和非免疫细胞,是免疫负调控的重要分子之一。TIM-3 不仅能降低炎症反应、介导器官移植免疫耐受、抑制自身免疫性疾病,还可引起肿瘤发生免疫逃逸。其可通过与配体相互作用激活免疫负调控通路,抑制免疫细胞活化以至于下调了免疫系统对肿瘤的杀伤作用。通过阻断 TIM-3 与配体的结合可恢复免疫细胞抗肿瘤免疫活性,减小肿瘤灶大小,提高肿瘤清除率。本文简要综述了近年来 TIM-3 在肿瘤免疫以及肿瘤免疫治疗的相关研究。

【关键词】 TIM-3;肿瘤免疫;肿瘤免疫治疗

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2022) 08-0109-07

Research progress on TIM-3 in tumor immunity and immunotherapy

XU Kang¹, BAI Li^{1,2*}

(1. Basic Medical College, Dali University, Dali 671000, China. 2. Yunnan Key Laboratory for Biomedical Research and Development of Insects, Dali University, Dali 671000)

【Abstract】 With the discovery of immune checkpoint molecules and the subsequent explosion of related research, immune checkpoint-blocking therapy has become a key topic in tumor immunotherapy. Immune checkpoint T-cell immunoglobulin mucin 3 (TIM-3) is a transmembrane protein belonging to the TIM family. It is expressed in a variety of immune cells and non-immune cells and is an important molecule for negative immune regulation. TIM-3 not only can reduce inflammation, mediate the immune tolerance of organ transplantation, and inhibit autoimmune disease, but also can cause tumor immune escape. Furthermore, it can activate negative immune regulation pathways by interacting with ligands and can inhibit the activation of immune cells to downregulate the killing effect of the immune system on tumors. By blocking the binding between TIM-3 and its ligand, the anti-tumor immune activity of immune cells can be restored, the size of tumor foci can be reduced, and the tumor clearance rate can be improved. This article briefly reviews the research on TIM-3 in tumor immunity and tumor immunotherapy conducted in recent years.

【Keywords】 TIM-3; tumor immunity; tumor immunotherapy

免疫检查点抑制治疗是当下肿瘤免疫治疗的一颗明星,随着细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4) 以及程序性死亡受体 1 (programmed cell death-1,

PD-1) 的研究的不断推进,其免疫阻断剂已经批准上市并在治疗部分实体瘤取得一定成果^[1-2]。但现今仍有大量的癌症对以上免疫检查点抑制无效或低应答,因此新的免疫检查点研究势在必行。T 细

【基金项目】 国家自然科学基金面上项目 (81360319); 云南省 2019 年中药饮片产业发展专项资金 (2019-YG-067)。

【作者简介】 许康 (1997—), 男, 硕士研究生, 研究方向: 肿瘤免疫。E-mail: 923307402@qq.com

【通信作者】 白丽 (1957—), 女, 教授, 博士, 研究方向: 肿瘤免疫。E-mail: lbai@dali.edu.cn

胞免疫球蛋白粘蛋白 3 (T cell immunoglobulin and mucin domain-containing protein 3, TIM-3) 起初被认定为产生 IFN- γ 的 Th1 细胞和 Tc1 细胞的表面标记分子^[3]。随着研究的不断深入,发现 TIM-3 具有多种功能,如 TIM-3 表达水平与自身免疫性疾病密切相关;在肿瘤微环境中,TIM-3 不仅调节 T 细胞、NK 细胞衰竭,同时也调节巨噬细胞、树突状细胞 (dendritic cell, DC) 介导肿瘤发生固有免疫逃逸^[4-5]。本文就近几年研究发现,阐述 TIM-3 分子及相关配体的表达与作用,TIM-3 参与的肿瘤免疫逃逸和 TIM-3 抑制剂抗肿瘤研究,并对未来研究工作作出展望。

1 TIM-3 分子及其配体

1.1 TIM-3

人类 TIM-3 基因定位于 5q 33.2 染色体,有 1116 个核苷酸,编码 301 个氨基酸,与 TIM-1、TIM-2、TIM-4 共同构成 TIM 基因家族^[4]。所有 TIM 家族成员的 IgV 结构域都包含 6 个 Cys 残基,第一个与最后一个链接形成 β 折叠,其余 4 个形成两个二硫键,将 CC' 环固定在 GFC β 面上,形成 TIM 家族独特的结构特征,同时,CC' 环与 FG 环平行,构成口袋样结构^[6]。TIM-3 分子由胞膜外富含半胱氨酸的氨基末端球蛋白可变结构域、粘蛋白、跨膜结构域和胞质区构成^[4,6]。TIM-3 与配体结合的主要部位是细胞膜外可变结构域,其与配体相互作用后进行抑制信号转导,引起 T 细胞、NK 细胞等的衰竭与凋亡,进而导致肿瘤免疫逃逸的发生发展;同时,TIM-3 能抑制自身免疫性疾病和介导移植免疫耐受,若阻断 TIM-3 将可能导致移植排斥反应和自身免疫性疾病的发生^[4,6-7]。

1.2 Galectin 9

TIM-3 分子的主要配体是半乳糖凝集素 9 (Galectin 9, Gal-9),两者结合后通过钙-钙蛋白酶-caspase-1 负反馈调控途径导致 T 细胞的凋亡,从而促进肿瘤的生长^[8]。Gal-9 广泛分布于多种组织器官,且在免疫细胞和部分实体瘤中高度表达^[9]。Gal-9 的产生受 IFN- γ 调控,IFN- γ 是 Th1 细胞产生的主要细胞因子,TIM-3/Gal-9 通路是 TIM-3⁺Th1 细胞负反馈调节的途径之一,Th1 细胞的死亡也是 IFN- γ 下调的一个重要因素^[5,10]。在慢性淋巴细胞白血病的研究发现,患者 Treg 和 Th17 细胞上 TIM-3 高表达,Gal-9 在血清中的水平升高,且 Binet

分期越晚越明显,TIM-3 与 Gal-9 结合形成的负调控通路诱导了肿瘤免疫逃逸^[11]。最近一项研究发现,Gal-9 在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 患者中的基因突变导致了 TIM-3⁺CD8⁺T 细胞的衰竭,这与 DLBCL 患者的预后不良有关^[12]。阻断 Gal-9 与 TIM-3 之间的结合是提高患者生存率的有效手段之一。

1.3 HMGB1

高迁移率族蛋白 B1 (high-mobility group protein B1, HMGB1) 是非组蛋白成分,位于细胞核内且具有促进转录作用,当发生细胞损伤、细胞凋亡以及免疫细胞或癌细胞受到刺激时被释放到内环境,参与炎症反应以及肿瘤免疫等^[4,13-14]。HMGB1 能促进多种癌症的迁移和转移,如乳腺癌^[15]、非小细胞肺癌^[16]、肝细胞癌^[17]、前列腺癌^[18]、结直肠癌^[19]。在 Chiba 等^[20]的研究中发现,在肿瘤微环境中,肿瘤浸润性 DC 高表达 TIM-3 蛋白,与肿瘤细胞释放的核酸竞争结合 HMGB1,阻止核酸进入内体,从而抑制核酸刺激固有免疫反应,因此,固有免疫细胞的激活和功能受损。阻断 HMGB1 与 TIM-3 的相互作用可增强固有免疫反应的抗肿瘤作用。

1.4 CEACAM1

癌胚抗原相关细胞粘附分子 1 (carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1, CEACAM1) 是在癌细胞和正常细胞都有不同程度表达的 I 型跨膜蛋白,当其在活化 T 细胞上表达时主要参与抑制 T 细胞活化^[21]。根据肿瘤的不同,CEACAM1 有着不同的作用,CEACAM1 是乳腺癌周血管生成的重要分子;其在前列腺癌发育不良上皮细胞中表达下调预示着肿瘤向侵袭性和血管化转变;同时,CEACAM1 可作为非小细胞肺癌、胰腺癌有效的预后标志物^[22-23]。根据 Huang 等^[24]的研究,它与 TIM-3 在活化 T 细胞上共表达,并形成异二聚体或以反式的形式相互作用诱导耐受。在小鼠结肠癌模型中表明,联合阻断 TIM-3 和 CEACAM1 可提高肿瘤浸润性淋巴细胞 (TIL) 中 CD4⁺、CD8⁺T 细胞的数量并上调 IFN- γ 的分泌,提高肿瘤清除率^[24]。但最新研究发现,CEACAM1 在顺式和反式都与 TIM-3 没有明显相互作用,仅作为 T 细胞表面的抑制分子参与 T 细胞活化的抑制,这两种受体并不相互调节彼此的功能^[25]。基于以上研究,CEACAM1 是否作为 TIM-3 配体以及两者之间的联系还有待进一步深入了解。

1.5 磷脂酰丝氨酸

磷脂酰丝氨酸 (phosphatidylserine, PtdSer) 是 TIM-3 所有已知配体中亲和力最低的^[13]。PtdSer 的结合位点为 FG-CC' 口袋样结构,其参与促进 TIM-3 的磷酸化,并通过干扰 PI3K 信号传导,导致肿瘤滤过性肝驻留 NK 细胞和普通 NK 细胞功能障碍^[26]。此外,PtdSer 与 TIM-3 的结合可介导凋亡细胞的清除并有助于抗原交叉呈递^[27]。在 Weber 等^[28]的研究中,PtdSer 与 TIM-3 的结合导致后者的构象发生变化,但仍不清楚这种构象变化是否与免疫细胞的衰竭有关。

2 TIM-3 参与的免疫细胞介导的肿瘤免疫逃逸

TIM-3 表达比较广泛,NK 细胞、CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞、FoxP3⁺Treg 细胞、癌细胞、肿瘤干细胞、髓细胞等都有 TIM-3 的身影,其表达于免疫细胞且未与配体结合时,主要参与维持细胞的活化,与配体结合后进行免疫负反馈调节,抑制免疫细胞功能;在癌细胞上表达时,参与肿瘤的生长、浸润与转移^[4-5,27]。现对 TIM-3 在不同免疫细胞上的表达和介导的肿瘤免疫逃逸进行阐述。

2.1 TIM-3 与 T 细胞

TIM-3 在 T 细胞上的表达主要局限于分泌 IFN- γ 的 CD4⁺、CD8⁺T 细胞,以及 FoxP3⁺Treg 细胞^[13]。当 T 细胞活化时,TIM-3 从胞质内被募集到胞膜上免疫受体,并通过细胞质尾部的 Tyr256 和 Tyr263 与 BAT3 结合,募集酪氨酸激酶 LCK,维持 T 细胞的活化,当有配体与 TIM-3 结合时,通过酪氨酸激酶 ITK 激发 Tyr256 和 Tyr263 磷酸化,使 BAT3 被释放,LCK 不再被募集,导致 T 细胞失活,TIM-3 发挥抑制作用^[4]。

虽然 TIM-3 介导的 T 细胞活化抑制的相关下游信号通路及具体的信号传导机制仍不是十分明确,但越来越多的研究认为,TIM-3 是 TIL T 细胞衰竭的标志物。Shariati 等^[29]通过流式细胞术分析乳腺癌患者引流淋巴结中 CD4⁺、CD8⁺T 细胞 TIM-3 的表达水平发现,其与乳腺癌分级以及预后不良的指标相关。Yun 等^[30]使用毛喉素使细胞 cAMP 水平升高,激活其下游蛋白 EKA 和 EPAC 的表达,从而上调 Jurkat T 细胞中 TIM-3 的表达,并发现肿瘤细胞分泌的 PGE2 与受体 EP4 相互作用也增加了 TIM-3 的表达,造成 T 细胞衰竭,肿瘤发生侵袭和转移。T 细胞的衰竭是造成肿瘤免疫逃逸的一个重要因素。

2.2 TIM-3 与巨噬细胞

TIM-3 基因的高表达能诱导巨噬细胞极化为交替活化巨噬细胞,即 M2 型,促进肿瘤的发生发展,而 TIM-3 基因沉默则诱导巨噬细胞极化为经典活化巨噬细胞,即 M1 型,发挥抗肿瘤作用^[31]。在 HCC 的研究中发现,肝肿瘤微环境中 TGF- β 的表达增强了 TIM-3 的分子水平,进一步促进 IL-6 的分泌,导致 HCC 的生长^[32]。该项研究还指出,TIM-3 在外周血单核细胞和肿瘤相关巨噬细胞 (TAMs) 中的表达较高,并与患者生存率相关,在阻断或敲除 TAMs 中的 TIM-3 后,抑制了诸如 GM-CSF、IL-10、IL-6 这些促肿瘤生长细胞因子的分泌。这些结果表明 TIM-3 抑制了巨噬细胞介导的抗肿瘤免疫反应,为肿瘤免疫治疗提供了新的方向。

2.3 TIM-3 与 NK 细胞

TIM-3 的表达是 NK 细胞发育成熟的标志,TIL 中 NK 细胞的 TIM-3 表达水平虽然较高,但同样存在功能性衰竭^[26,33]。在晚期黑色素瘤、非小细胞肺癌、胃癌和膀胱癌患者的外周 NK 细胞中,可观察到 TIM-3 高表达并存在细胞衰竭,通过阻断 TIM-3 可恢复细胞毒性,但在肿瘤内的 NK 细胞无法通过阻断 TIM-3 恢复活性^[33]。So 等^[34]发现,不同刺激源均能上调 NK 细胞表面 TIM-3 的表达,刺激活化的 NK 细胞在功能性上有一定区别,这些区别表现在 CD56 和 INF- γ 的表达水平等,提示 TIM-3 的阻断可能影响 NK 细胞的活性。目前,NK 细胞上 TIM-3 的功能和参与免疫抑制的机制还有待进一步研究。

2.4 TIM-3 与 DC

TIL DC 能在肿瘤细胞及其微环境中的各种因子诱导下产生吡啶胺 2,3-脱氢酶、精氨酸酶 I、TGF- β 1、IL-10、VEGF 等促进肿瘤细胞生长的因子,同时高表达 TIM-3,并与配体 HMGB1 结合后抑制了由核酸介导的固有抗肿瘤免疫,造成肿瘤在固有免疫中的逃逸^[20]。在有关乳腺癌的研究中,TIM-3 在 CD103⁺DC 上高度表达,运用抗 TIM-3 抗体联合紫杉醇治疗小鼠乳腺癌模型可观察到肿瘤生长得到抑制,并使 DC 表达 CXCL9,增强了 CD8⁺T 细胞的细胞毒性^[35]。虽然 DC 表面 TIM-3 的相关研究有限,但为化疗依赖性患者提供了一种有效策略。

3 抗 TIM-3 的肿瘤免疫治疗

越来越多的研究表明 TIM-3 是肿瘤免疫治疗的一个主要靶点,其与其他免疫检查点联合阻断取得

了一定成果。基础研究方面, TIM-3 抑制剂可阻断 TIM-3/Gal-9 信号, 在体外恢复衰竭的 $\gamma\delta$ T 细胞活性, 与抗 CD3/抗 EpCAM 双特异性抗体 MT110 联合使用后增强 $\gamma\delta$ T 细胞毒性, 并在过继输注时增强 $\gamma\delta$ T 细胞靶向性及抗肿瘤活性^[36]。在小鼠肺癌模型中, 溶瘤病毒 vvDD 联合 PD-1、TIM-3 阻断表现出较强的协同作用, 肿瘤体积显著减少, 小鼠生存率大大提高^[37]。TIM-3 阻断联合紫杉醇在乳腺癌中的治疗效果前文已述^[35]。抗 TIM-3 单抗 M6903 可阻断 TIM-3 与 Gal-9、CEACAM1、PtdSer 的结合, 与 TGF- β 抑制剂联合使用后恢复 T 细胞活性, 显著增加 IFN- γ 水平, 并增强 MC38 荷瘤小鼠抗肿瘤能力^[38]。

临床研究方面, 包括 TIM-3 在内的多种新兴免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 已进入临床研究阶段^[39]。通过在 ClinicalTrials.gov 检索得知, 当前 TIM-3 已有 19 个临床研究项目, 进展较快的研究已进入 III 期阶段 (NCT04266301), 部分研究也即将进入或已经进入 II 期阶段。TSR-022 是由 Tesaro 研发的 IgG4 抗人 TIM-3 抗体, 于 2016 年开始 I 期研究 (NCT02817633), 该研究旨在确定 TSR-022 单一疗法的安全性以及联合 PD-1 抑制剂 TSR-042 的抗肿瘤活性^[40]。由 Symphogen 生产的 TIM-3 单抗 Sym023 联合 PD-1 单抗 Sym021 的 I 期研究 (NCT03311412) 于 2017 年开始, 该研究评估 Sym023 的安全性、耐受性和剂量限制毒性^[41]。礼来制药研发的 TIM-3 单克隆抗体 LY3321367 不论是单药治疗还是联合 LY300054 (抗 PD-L1) 都表现出较好的安全性和耐受性。在 I 期研究 (NCT03099109) 中, 免疫相关不良反应 (immune-related adverse events, irAEs) 仅有 2 例, 药代动力学/药效动力学模型显示, 剂量 ≥ 600 mg 时所有靶标均受到影响, NSCLC 患者治疗结果显示, 抗 PD-1/PD-L1 难治性患者的客观应答率 (objective response rate, ORR) 和疾病控制率 (disease control rate, DCR) 分别为 0% 和 35%, 而在其他患者中 ORR 与 DCR 分别为 7% 和 50%^[42]。LY3415244 为抗 PD-L1/TIM-3 双特异性抗体, 在 I 期研究 (NCT03752177) 中所有患者均出现抗药物抗体, 且抗体水平较高, 表明 LY3415244 具有较强的免疫原性^[43]。具体临床研究详见表 1。

尽管联合阻断治疗有一定效果, 但其毒副作用

是不能忽视的指标。越来越多的报道展示了免疫检查点抑制剂带来了相当的毒副作用, 联合阻断治疗比单药治疗显现出更强的 irAEs, 甚至不得不停药以缓解毒性^[44]。皮肤毒性是最常见的首次应用 ICI 后的 irAEs, 在接受抗 CTLA-4 和抗 PD-1/PD-L1 治疗的患者中发生的比例分别为 47%~68% 和 30%~40%, 主要表现为瘙痒、水疱、皮疹, 其他较严重的 irAEs 包括结肠炎、黄疸、免疫相关甲状腺炎、甲减/甲亢、免疫性肺炎等, 部分 irAEs 须永久停止免疫治疗^[45-46]。抗 CTLA-4 和抗 PD-1/PD-L1 单药治疗的 irAEs 发生率为 15%~90%, 严重 irAEs 约为 0.5%~13%, 尽管目前报道的 TIM-3 相关的 irAEs 较少, 仅出现较低皮肤毒性, 但不排除随着研究深入而出现 3 级及以上的严重 irAEs^[42, 45]。因此, 如何更有效地实现低毒性反应, 是联合阻断治疗的一个待解决的问题。

4 结语

抗 PD-1/PD-L1 抗体因具有更好的临床疗效和耐受性, 其临床应用已大大超越抗 CTLA-4 抗体。尽管如此, 仍有大部分患者对 ICIs 治疗没有反应, 还有部分患者经历了肿瘤消退、对 ICIs 产生耐药性以及肿瘤复发, 只有少部分患者获得持久的疗效^[47]。在对 PD-1 耐药患者的观察中发现, 包括 TIM-3 在内的多种新兴替代性免疫检查点发生代偿性上调, 当采用 TIM-3 与 PD-1 联合治疗方案后, 抗 PD-1 治疗的反应性得到恢复^[48-49]。此外, PD-1 是记忆性 CD8⁺T 细胞发育和维持稳定的关键分子, T 细胞 PD-1 的缺失会导致记忆性 T 细胞数量下降, 表明 PD-1 阻断可能对再次免疫应答造成损伤^[50]。TIM-3 可作为免疫检查点治疗组合策略中的一个重要靶点, 但仍有许多挑战, 包括缺乏评估治疗效果的标志物、几种免疫检查点之间的相互代偿等。

TIM-3 作用广泛, 除参与炎症反应、移植排斥反应和自身免疫病外, 也是肿瘤发生免疫逃逸的因素之一。根据目前 TIM-3 的相关研究, 仍有许多方面存在争议, 如相关配体的确立、具体的下游信号通路等, 仍需继续深入研究。总体来说, 研究 TIM-3 在肿瘤免疫中的作用机制, 将有助于我们进一步对肿瘤治疗产生更多的可能性。目前, 越来越多的 TIM-3 单抗进入临床研究阶段, 我们期许着令人兴奋的结果。

表 1 TIM-3 抑制剂抗肿瘤临床实验信息概要
Table 1 Summary of TIM-3 inhibitor anti-tumor clinical trial information

| 药物 Drugs | 临床分期 Phase | 联合治疗 Combination therapy | 适应证 Indications | NCT 编号 NTC numbers |
|-------------|---------------|--|--|-----------------------|
| AZD7789 | I / II | / | NSCLC | NCT04931654 |
| MBG453 | II | Azacitidine Decitabine INQOVI | 高危 MDS High risk MDS | NCT04878432 |
| MBG453 | II | / | 低危 MDS Low risk MDS | NCT04823624 |
| MBG453 | II | Azacitidine Venetoclax | 高危 MDS High risk MDS | NCT04812548 |
| MBG453 | I / II | Azacitidine | 异体造血干细胞移植后 AML/继发性 AML AML/secondary AML after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation | NCT04623216 |
| MBG453 | II | Azacitidine Decitabine | 中、高、极高危 MDS Intermediate, high or very high risk MDS | NCT03946670 |
| MBG453 | I / II | PDR001 Decitabine | 晚期实体瘤 Advanced solid tumors | NCT02608268 |
| MBG453 | III | Azacitidine | 慢性粒单核细胞白血病 2 型 (CMML-2)、中、高、极高危 MDS Chronic Myelomonocytic Leukemia-2 (CMML-2)、 intermediate, high or very high risk MDS | NCT04266301 |
| MBG453 | I | Spartalizumab SRS | 复发性多形性胶质母细胞瘤 Recurrent glioblastoma multiforme | NCT03961971 |
| INCAGN02390 | I / II | INCMGA00012 INCAGN02385 | 晚期或转移性实体瘤 Advanced or metastatic solid tumor | NCT04370704 |
| LY3415244 | I | / | 实体瘤 Solid tumors | NCT03752177 |
| BGB-A425 | I / II | Tislelizumab | I 期 HSNCC、II 期原发性或转移性实体瘤 Phase I HSNCC, phase II primary or metastatic solid tumor | NCT03744468 |
| RO7121661 | I | / | NSCLC、SCLC、ESCC、转移性黑色素瘤、实体瘤 NSCLC, SCLC, ESC, metastatic melanoma, solid tumors | NCT03708328 |
| TSR-022 | II | TSR-042 | 原发性肝癌 Primary liver cancer | NCT03680508 |
| TSR-022 | I | Nivolumab TSR-042 TSR-033 Docetaxel Pemetrexed Cisplatin Carboplatin | 晚期实体瘤 Advanced solid tumors | NCT02817633 |
| Sym023 | I | / | 转移性肿瘤、实体瘤、淋巴瘤 Metastatic cancer, solid tumors, lymphoma | NCT03489343 |
| LY3321367 | I | LY3300054 | 实体瘤 Solid tumors | NCT03099109 |
| INCAGN02390 | I | / | 晚期恶性肿瘤 Advanced malignancies | NCT03652077 |
| RO7121661 | II | RO7247669 Nivolumab | ESCC | NCT04785820 |

注: AZD7789、RO7121661; 抗 PD-1/TIM-3 双特异性抗体; LY3415244; 抗 PD-L1/TIM-3 双特异性抗体; RO7247669; 抗 PD-1/LAG-3 双特异性抗体; PDR001、Spartalizumab、INCMGA00012、INCMGA00012、Tislelizumab、TSR-042、Nivolumab; 抗 PD-1 抗体; LY3300054; 抗 PD-L1 抗体; INCAGN02385、TSR-033; 抗 LAG-3 抗体。

Note. AZD7789/RO7121661, Anti-PD-1/TIM-3 bispecific antibody. LY3415244, Anti-PD-L1/TIM-3 bispecific antibody. RO7247669, Anti-PD-1/LAG-3 bispecific antibody. PDR001/Spartalizumab/INCMGA00012/INCMGA00012/Tislelizumab/TSR-042/Nivolumab, Anti-PD-1 antibody. LY3300054, Anti-PD-L1 antibody. INCAGN02385/TSR-033, Anti-LAG-3 antibody.

参考文献:

- [1] Constantinidou A, Aliferis C, Trafalis DT. Targeting programmed cell death-1 (PD-1) and Ligand (PD-L1): A new era in cancer active immunotherapy [J]. *Pharmacol Ther*, 2019, 194: 84-106.
- [2] 王澄宸, 陈晓品. 抗 PD-(L)1、抗 CTLA-4 免疫治疗标志物研究进展 [J]. *现代肿瘤医学*, 2020, 28(2): 346-350.
- [3] Monney L, Sabatos CA, Gaglia JL, et al. Th1-specific cell surface protein Tim-3 regulates macrophage activation and severity of an autoimmune disease [J]. *Nature*, 2002, 415(6871): 536-541.
- [4] Wolf Y, Anderson AC, Kuchroo VK. TIM3 comes of age as an inhibitory receptor [J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(3): 173-185.
- [5] Acharya N, Sabatos-Peyton C, Anderson AC. Tim-3 finds its place in the cancer immunotherapy landscape [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000911.
- [6] Liu Y, Chen H, Chen Z, et al. Novel roles of the tim family in immune regulation and autoimmune diseases [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 748787.
- [7] Cao Y, Li Q, Liu H, et al. Role of Tim-3 in regulating tumorigenesis, inflammation, and antitumor immunity therapy [J]. *Cancer Biomark*, 2021, 32(2): 237-248.
- [8] Yang R, Hung MC. The role of T-cell immunoglobulin mucin-3 and its ligand galectin-9 in antitumor immunity and cancer immunotherapy [J]. *Sci China Life Sci*, 2017, 60(10): 1058-1064.
- [9] Moar P, Tandon R. Galectin-9 as a biomarker of disease severity [J]. *Cell Immunol*, 2021, 361: 104287.
- [10] Zhao L, Cheng S, Fan L, et al. TIM-3: An update on immunotherapy [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 99: 107933.
- [11] 谢仁古丽·阿力木, 曾雪娇, 庞楠楠, 等. TIM-3/galectin-9 参与慢性淋巴细胞白血病患者 T 细胞的负性调控 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2020, 36(11): 1021-1025.
- [12] Zhang T, Ren T, Song Z, et al. Genetic mutations of Tim-3 ligand and exhausted Tim-3⁺ CD8⁺ T cells and survival in diffuse large B cell lymphoma [J]. *J Immunol Res*, 2020, 2020: 6968595.
- [13] Tang R, Rangachari M, Kuchroo VK. Tim-3: A co-receptor with diverse roles in T cell exhaustion and tolerance [J]. *Semin Immunol*, 2019, 42: 101302.
- [14] Wang S, Zhang Y. HMGB1 in inflammation and cancer [J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 116.
- [15] Chen Y, Cai L, Guo X, et al. HMGB1-activated fibroblasts promote breast cancer cells metastasis via RAGE/aerobic glycolysis [J]. *Neoplasma*, 2021, 68(1): 71-78.
- [16] Liu WL, Li CY, Cheng WC, et al. High mobility group box 1 promotes lung cancer cell migration and motility via regulation of dynamin-related protein 1 [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(7): 3628.
- [17] Li J, Ren H, Wang J, et al. Extracellular HMGB1 promotes CD44 expression in hepatocellular carcinoma via regulating miR-21 [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(6): 8380-8395.
- [18] Lv DJ, Song XL, Huang B, et al. HMGB1 promotes prostate cancer development and metastasis by interacting with brahma-related gene 1 and activating the akt signaling pathway [J]. *Theranostics*, 2019, 9(18): 5166-5182.
- [19] Qian F, Xiao J, Gai L, et al. HMGB1-RAGE signaling facilitates Ras-dependent Yap1 expression to drive colorectal cancer stemness and development [J]. *Mol Carcinog*, 2019, 58(4): 500-510.
- [20] Chiba S, Baghdadi M, Akiba H, et al. Tumor-infiltrating DCs suppress nucleic acid-mediated innate immune responses through interactions between the receptor TIM-3 and the alarmin HMGB1 [J]. *Nat Immunol*, 2012, 13(9): 832-842.
- [21] Kim WM, Huang YH, Gandhi A, et al. CEACAM1 structure and function in immunity and its therapeutic implications [J]. *Semin Immunol*, 2019, 42: 101296.
- [22] Calinescu A, Turcu G, Nedelcu RI, et al. On the dual role of carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1 (CEACAM1) in human malignancies [J]. *J Immunol Res*, 2018, 2018: 7169081.
- [23] Weng CY, Hu XY, Wang YJ. Integrated analysis of gene expression, alteration and clinical significance of carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1 in cancer [J]. *3 Biotech*, 2020, 10(3): 132.
- [24] Huang YH, Zhu C, Kondo Y, et al. CEACAM1 regulates TIM-3-mediated tolerance and exhaustion [J]. *Nature*, 2016, 536(7616): 359.
- [25] De Sousa Linhares A, Kellner F, Jutz S, et al. TIM-3 and CEACAM1 do not interact in cis and in trans [J]. *Eur J Immunol*, 2020, 50(8): 1126-1141.
- [26] Tan S, Xu Y, Wang Z, et al. Tim-3 hampers tumor surveillance of liver-resident and conventional NK cells by disrupting PI3K signaling [J]. *Cancer Res*, 2020, 80(5): 1130-1142.
- [27] Sheng CC, Han FY. Immunoregulation effects of TIM-3 on tumors [J]. *Neoplasma*, 2019, 66(2): 167-175.
- [28] Weber JK, Zhou R. Phosphatidylserine-induced conformational modulation of immune cell exhaustion-associated receptor TIM3 [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 13579.
- [29] Shariati S, Ghods A, Zohouri M, et al. Significance of TIM-3 expression by CD4⁺ and CD8⁺ T lymphocytes in tumor-draining lymph nodes from patients with breast cancer [J]. *Molecular Immunology*, 2020, 128: 47-54.
- [30] Yun SJ, Lee B, Komori K, et al. Regulation of TIM-3 expression in a human T cell line by tumor-conditioned media and cyclic AMP-dependent signaling [J]. *Mol Immunol*, 2019, 105: 224-232.
- [31] Liang S, Cai J, Li Y, et al. 1,25-Dihydroxy-Vitamin D3 induces macrophage polarization to M2 by upregulating T-cell Ig-mucin3 expression [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(5): 3707-3713.
- [32] Yan W, Liu X, Ma H, et al. Tim-3 fosters HCC development by enhancing TGF- β -mediated alternative activation of macrophages [J]. *Gut*, 2015, 64(10): 1593-1604.
- [33] Khan M, Arooj S, Wang H. NK cell-based immune checkpoint inhibition [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 167.
- [34] So EC, Khaladj-Ghom A, Ji Y, et al. NK cell expression of Tim-3: First impressions matter [J]. *Immunobiology*, 2019, 224(3): 362-370.
- [35] de Mingo Pulido Á, Gardner A, Hiebler S, et al. TIM-3 regulates CD103⁺ dendritic cell function and response to

- chemotherapy in breast cancer [J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(1): 60-74.
- [36] Guo Q, Zhao P, Zhang Z, et al. TIM-3 blockade combined with bispecific antibody MT110 enhances the anti-tumor effect of $\gamma\delta$ T cells [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2020, 69(12): 2571-2587.
- [37] Sun F, Guo ZS, Gregory AD, et al. Dual but not single PD-1 or TIM-3 blockade enhances oncolytic virotherapy in refractory lung cancer [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000294.
- [38] Zhang D, Jiang F, Zaynagetdinov R, et al. Identification and characterization of M6903, an antagonistic anti-TIM-3 monoclonal antibody [J]. *Oncoimmunology*, 2020, 9(1): 1744921.
- [39] Qin S, Xu L, Yi M, et al. Novel immune checkpoint targets: moving beyond PD-1 and CTLA-4 [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 155.
- [40] Murtaza A, Laken H, Da Silva Correia J, et al. 311-Discovery of TSR-022, a novel, potent anti-human TIM-3 therapeutic antibody [J]. *Eur J Cancer*, 2016, 69: S102.
- [41] Lakhani N, Spreafico A, Tolcher AW, et al. 10190 Phase I studies of Sym021, an anti-PD-1 antibody, alone and in combination with Sym022 (anti-LAG-3) or Sym023 (anti-TIM-3) [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31: S704.
- [42] Harding JJ, Moreno V, Bang YJ, et al. Blocking TIM-3 in treatment-refractory advanced solid tumors: a phase Ia/b study of LY3321367 with or without an anti-PD-L1 antibody [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(8): 2168-2178.
- [43] Hellmann MD, Bivi N, Calderon B, et al. Safety and immunogenicity of LY3415244, a bispecific antibody against TIM-3 and PD-L1, in patients with advanced solid tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(10): 2773-2781.
- [44] Abdelhafeez A, Shohdy KS, Ibrahim W. Safety of combination immune checkpoint inhibitors compared to monotherapy; a systematic review and meta-analysis [J]. *Cancer Invest*, 2020, 38(3): 150-157.
- [45] 白日兰, 崔久嵬. 免疫检查点抑制剂治疗相关不良反应——新探索、新挑战 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2021, 28(5): 419-430.
- [46] Ho AK, Ho AM, Cooksley T, et al. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitor therapy [J]. *Anesth Analg*, 2021, 132(2): 374-383.
- [47] Bagchi S, Yuan R, Engleman EG. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of cancer: clinical impact and mechanisms of response and resistance [J]. *Annu Rev Pathol*, 2021, 16: 223-249.
- [48] Pilard C, Ancion M, Delvenne P, et al. Cancer immunotherapy: it's time to better predict patients' response [J]. *Br J Cancer*, 2021, 125(7): 927-938.
- [49] Tian T, Li Z. Targeting Tim-3 in cancer with resistance to PD-1/PD-L1 blockade [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 731175.
- [50] Kalia V, Yuzepolskiy Y, Vegaraju A, et al. Metabolic regulation by PD-1 signaling promotes long-lived quiescent CD8 T cell memory in mice [J]. *Sci Transl Med*, 2021, 13(615): eaba6006.

[收稿日期] 2021-10-05

综述: 肠道微生物与炎性肠病间的关系

炎性肠病(Inflammatory bowel disease, IBD)是一类病因不明确和难以治愈的慢性肠道炎症性疾病,其临床症状表现为腹痛、腹泻和黏液脓血便等。随着病情发展也可以导致肠道致残性改变,包括肠穿孔、肠梗阻和肠癌等。近年来,IBD的发病率在中国逐年上升,已达到了14/10 000,且患者年龄呈年轻化的趋势。来自中国农业大学、中国医学科学院、中国农业科学院和北京农业职业学院的研究者从实验小鼠模型和肠道微生物区系平衡两方面,对目前炎性肠病的相关发病机理作一综述。

文中提到的炎性肠病临床上主要包括溃疡性结肠炎(Ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD),两者的主要病症均表现为腹痛、腹胀、腹泻以及便血。目前关于炎性肠病发病机理的研究主要集中在肠道微生物、免疫、遗传和环境等因素。研究者考虑到肠道微生物可与遗传易感基因、肠道黏膜免疫和环境因素的相互作用,认为肠道微生物区系与炎性肠病的发生和发展密切相关。

在该综述中,作者首先总结了肠道微生物的分类,主要包括细菌、真菌、病毒和原生动物,其中肠道细菌在肠道微生物占据较大比重。其次,作者阐述了健康机体中肠道微生物的功能和作用,随后介绍了用以模拟炎性肠病的4种小鼠模型,包括3种化学诱导(DSS、TNBS和乙酸)和一种微生物诱导(柠檬酸杆菌)模型。同时,作者对4种小鼠模型的造模方法、剂量、诱导的相关机理做了简要总结,为后续炎性肠病的深入研究提供思路。最后,在探讨肠道微生物区系与炎性肠病的关系时,作者认为肠道微生物区系与炎性肠病之间的关系不是固定的因果关系,而是相互作用的。

综上所述,本文首先对炎性肠病的分类、病症和流行病学进行总结,阐明炎性肠病是一种全球性的公共健康问题;同时,剖析影响炎性肠病发病的因素,并表明肠道微生物与炎性肠病的发生和发展密切相关;基于炎性肠病小鼠模型,阐明肠道微生物区系紊乱与炎性肠病的确切关联,为炎性肠病发病机制的深入研究提供思路。

该研究成果发表于《动物模型与实验医学(英文)》期刊(*Animal Models and Experimental Medicine*, 2022, 5(4): 311-322; <https://doi.org/10.1002/ame2.12255>)。