

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.22.032

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220909.1134.010.html\(2022-09-09\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220909.1134.010.html(2022-09-09))

LAG-3 在肿瘤免疫治疗中的研究进展*

钟雪峰^{1,2}综述,王彤敏^{1,2△}审校

(1. 昆明理工大学附属医院/云南省第一人民医院第二普外科 650000; 2. 昆明理工大学医学院 650000)

[摘要] 淋巴细胞激活基因 3(LAG-3)是一种在活化的 T 细胞、活化的 B 细胞及自然杀伤细胞中发现的一种共受体基因。主要组织相容复合体 II 是其主要的配体,并通过此通路向 T 细胞传递抑制信号,使 T 细胞的功能受到抑制甚至导致耗竭,从而抑制 T 细胞介导的免疫功能。已有研究提示,LAG-3 与 PD-1 及 CTLA-4 一样,是免疫检查点抑制共受体,参与肿瘤免疫反应,阻断其通路可恢复 T 细胞的功能,具有抗肿瘤的作用。本文将对 LAG-3 的最新研究做一综述,主要侧重于其在肿瘤免疫治疗中的研究,为进一步研究 LAG-3 提供参考。

[关键词] LAG-3;免疫检查点抑制剂;免疫检查点;肿瘤;免疫治疗;综述

[中图分类号] R392.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)22-3943-05

Research progress of LAG-3 in tumor immunotherapy*

ZHONG Xuefeng^{1,2}, WANG Tongmin^{1,2△}

(1. Second Department of General Surgery, Affiliated Hospital, Kunming University of Science and Technology/Yunnan Provincial First People's Hospital, Kunming, Yunnan 650000, China; 2. College of Medicine, Kunming University of Science and Technology, Kunming, Yunnan 650000, China)

[Abstract] Lymphocyte activation gene 3 (LAG-3) is a co-receptor gene found in activated T lymphocytes, activated B lymphocytes and natural killer cells. The major tissue-compatible complex II is the main ligand and transmits the inhibitory signals to T lymphocytes through this pathway, which inhibits the T lymphocytes function and even leads to the depletion of T lymphocytes function, thus inhibiting the immune function mediated by T lymphocytes. Previous studies have suggested that LAG-3, like PD-1 and CTLA-4, is a co-receptor immunosuppression test, and participates in the tumor immune response, blocking its pathway could restore the function of T lymphocytes and has anti-tumor effects. This paper reviewed the latest research on LAG-3, focusing on its clinical research in tumor immunotherapy, and providing reference for further research on LAG-3.

[Key words] LAG-3; immune checkpoint inhibitors; immune checkpoint; tumor; immunotherapy; review

淋巴细胞激活基因 3(LAG-3)也被称为 CD223, 是 1990 年 TRIEBEL 等^[1]在自然杀伤(NK)细胞及活化的 T 细胞中发现的与 CD4 结构相似的新型基因,被认为可能在免疫调节中具有重要作用。最近的研究发现 LAG-3 与 PD-1 及 CTLA-4 一样都是调节免疫检查点的共受体,参与肿瘤免疫反应,在肿瘤的发生发展过程中,有助于肿瘤免疫逃逸。另外,还通过一种未知的机制抑制 T 细胞受体下游信号的传导。

1 LAG-3 的结构

LAG-3 是包含 8 个外显子长约 6.6 kb 的基因。位于人类 12 号染色体及小鼠的 6 号染色体上。LAG-3 可以编码含有 498 个氨基酸的 I 型跨膜蛋白,与 CD4 具有高度的同源性。LAG-3 编码的蛋白属于

免疫球蛋白超家族(IgSF),从结构上可分为细胞外区、跨膜区和细胞内区;细胞外区包含 4 个 Ig 样结构域 D1~D4,其中 D1 区域富含脯氨酸使其与组织相容复合体 II(MHC II)的结合能力较 CD4 更高,因而可阻止 CD4 与 MHC II 的结合,抑制 T 细胞的功能。跨膜区包含一个酪氨酸激酶的结合位点,称为 S454,是潜在的丝氨酸磷酸化位点。细胞内区域包含 2 个重要结构,一个是高度保守的 KIEELE 序列,研究表明,该序列与 LAG-3 的功能密切相关^[2];另一个是谷氨酸-脯氨酸重复序列,即 EP 序列,对细胞内的信号转导有着重要作用。

2 LAG-3 的生物学功能

LAG-3 表达于活化的 CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81160370,81760292);云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项[2011FB219,2018FE001(一128)]。 作者简介:钟雪峰(1992-),在读硕士,主要从事肿瘤免疫研究。 △ 通信作者,E-mail:tongmin420@163.com。

胞及调节性 T 细胞(Tregs),也存在于 NK 细胞和不变自然杀伤 T(NKT)细胞、活化的 B 细胞^[3]和浆细胞样树突状^[4]表面。有研究表明在卵巢癌、霍奇金淋巴瘤、黑色素瘤、非小细胞肺癌(NSCLC)、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、头颈部鳞癌(HNSCC)等肿瘤的肿瘤浸润性 T 细胞中 LAG-3 也有显著表达,而且与其他具有侵袭性肿瘤表型和总体预后不良的免疫检查点受体相关^[5]。LAG-3 主要通过 TCR/CD3 复合体识别途径导致 T 细胞增殖受到抑制,同时减少细胞因子分泌,从而影响 T 细胞的功能,使 T 细胞功能耗竭^[6],也招募 Tregs 进一步降低免疫系统的激活^[7],此外,LAG-3 还通过抗原提呈细胞抑制 T 细胞的激活^[8]。

3 LAG-3 的配体

与 LAG-3 相关的配体有 MHC-II 类分子、肝窦内皮细胞凝集素(LSECtin)、半乳糖凝集素 3 和纤维介素蛋白 1(FGL-1),其中 LAG-3 的经典配体 MHC-II 的研究比较深入。

LAG-3 与 CD4 具有高度同源性,所以 CD4 的配体也是 MHC-II 的配体。LAG-3 与 MHC-II 的结合能力是 CD4 的 100 倍,具有更高的亲和力。以往研究认为 LAG-3 与 CD4 竞争结合 MHC-II,抑制 T 细胞的活化,最新研究表明 LAG-3 是独立的负性调节因子,与 CD4 之间不存在竞争关系,而是选择性地结合识别抗原肽-MHC-II (peptide MHC-II, pMHC-II),抑制 CD4⁺T 细胞。

FGL-1 是最近研究比较多的配体。FGL-1 在胃癌、前列腺癌及乳腺癌中显著上调,而且有研究提示 FGL-1 的上调可能与胃癌预后不良相关^[9]。

4 LAG-3 在肿瘤免疫治疗中的作用

免疫检查点抑制剂的应用使得不少患者从中获益,然而却没有达到效能最大化,其中的原因有肿瘤产生耐药性、肿瘤浸润性淋巴细胞(TILs)的缺失和髓源性抑制细胞的存在,还有一个重要的原因是,免疫检查点抑制剂会导致致命性的免疫相关不良事件的发生。可喜的是,多项研究表明抗 LAG-3 和其他免疫检查点抑制剂的联合使用,可减少耐药性和免疫相关不良事件的发生。截至目前,还未有一种抗 LAG-3 抗体进入临床用于治疗癌症,但是已经有超过 50 项临床相关研究正在进行或已经完成^[10]。相关抗体已经有 15 种正在进行临床前或临床研究,既有单一抗 LAG-3 的研究也有抗 LAG-3 与抗 PD-1、PD-L1 及 TIM-3 的联合研究。涉及的肿瘤包括 NSCLC、乳腺癌、卵巢癌、黑色素瘤、肾癌、结直肠癌、肝癌、胰腺癌,以及血液系统相关肿瘤^[11]。临床前的研究有 3 项:PRS-332, P13B02-3, LBL-007; 临床研究有 12 项:IMP321, LAG525 (IMP701), MK-4280, REGN3767, Relatlimab (BMS-986016), BI 754111, FS118, Tebotelimab (MGD013), TSR-033, INCAGN2385, Sym022, XmAb22841。

4.1 LAG-3 与肺癌

LAG-3 在 NSCLC 肿瘤浸润性淋巴细胞中表达,马成龙等^[12]发现,LAG-3 也表达于 NSCLC 肿瘤细胞且与 TNM 分期相关。SHEPHERD 等^[13]收集了 368 例 NSCLC 病理标本,包括 218 例腺癌及 150 例鳞状细胞癌,他们发现 LAG-3 的表达与临床病理特征及预后密切相关^[13]。JUNG 等^[14]发现 NSCLC 中 PD-L1 与 LAG-3 共表达,抗 PD-L1 治疗可以获得更好更持久临床效益并且改变了长期生存率,他们推断 LAG-3 可能是新的生存率预测标志物^[14]。HE 等^[15]研究表明,在部分 NSCLC 患者肿瘤组织中,LAG-3 在 TILs 上表达;其在非腺癌中表达较高,并与 PD-1/PD-L1 表达相关;LAG-3 阳性或 LAG-3 和 PD-L1 均阳性与术后早期复发相关,这些研究提示 LAG-3 与 NSCLC 患者预后不良有关。

4.2 LAG-3 与乳腺癌

LAG-3 作为新型的免疫检查点,在乳腺癌中的研究备受关注。TRIEBELA 等^[16]研究发现治疗前血清 sLAG-3 免疫反应蛋白水平的升高预示雌激素受体(ER)或孕激素受体(PR)阳性乳腺癌复发风险的降低,诊断时高的血清 sLAG-3 水平与较长的无病生存期(DFS)、无转移生存期(MFS)和总生存期(OS)相关,由此推测术前血清 sLAG-3 是 ER 阳性或 PR 阳性乳腺癌患者预后的判断指标。新辅助化疗在早期三阴性乳腺癌(TNBC)治疗中的应用研究表明,新辅助化疗前 LAG 阳性与 LAG 阴性患者病理完全缓解率分别为 53.0%和 13.4%,新辅助化疗后 LAG-3 的表达均显著降低^[17]。LIU 等^[18]在 2 994 例乳腺癌的临床研究中发现,LAG-3 表达在 ER 阴性、PR 阴性及 HER-2 阴性的患者中上调,而且 LAG-3 的表达与肿瘤的分级呈正相关,总而言之,LAG-3 的高表达预示着高度恶性乳腺癌的发生。在表达 PD-L1 的 TNBC 人群中,大约 50%的患者显示 PD-L1 与 LAG-3 共表达,对于单纯应用抗 PD-L1 产生免疫检查点抑制剂不良反应的患者,PD-1(L1)和 LAG-3 双重阻断可能是治疗 TNBC 可行的选择^[19]。

4.3 LAG-3 与结直肠癌

在直肠癌小鼠模型中,同时阻断 LAG-3 和 PD-1 可以促进 T 细胞介导的免疫反应,抑制肿瘤的生长^[20]。在移植结直肠癌模型中,也发现了类似的结论,他们通过阻断 PD-1 和使用新发现的抗 LAG-3 抗体 LBL-007 单独或联合进行阻断,和 IgG 对照比较,单独阻断可抑制肿瘤的生长,联合阻断可进一步抑制肿瘤的生长,证实了同时阻断 LAG-3 和 PD-1 在小鼠结直肠癌模型具有协同抗肿瘤的作用,为临床前研究到临床研究提供了数据支持^[21]。HUANG 等^[22]收集了 20 例结直肠癌患者的外周血,提取人外周血单核细胞(PBMC),采用流式细胞技术分离得到 CD8⁺LAG-3⁺T 细胞,培养 15 d 后,应用 TCR 测序结果显示其是寡克隆,酶联免疫斑点实验(ELISpot)法检测发现其具有更高的细胞毒性,这些结果支持了 LAG-3 免疫检查点受体在结直肠癌患者中有富集肿瘤特异

性 T 细胞的潜在作用^[22]。PENG 等^[23]发现,直肠癌患者新辅助放疗后 PD-1 和 LAG-3 表达增加,放射治疗的方式和时间都会影响它们的表达,提示免疫检查点封锁治疗与放射治疗的排序和时间窗有关联,有待进一步研究证实。KAMAL 等^[24]在队列研究中发现,结直肠癌患者 CTLA-4、BTLA、TIM-3 和 LAG-3 表达显著上调,且 LAG-3 与 TIM-3 对结直肠癌的诊断敏感度达到 93%,在中晚期结直肠癌患者 LAG-3 表达要显著高于早期患者,LAG-3 高表达的结直肠癌患者生存时间也明显低于 LAG-3 低表达的结直肠癌患者。Relatlimab 是首个抗 LAG-3 全人 IgG4 单抗,被作为结直肠癌等多实体肿瘤的治疗药物^[25]。还有研究发现抑制免疫检查点 PD-1 细胞程序性死亡蛋白(PDCD-1)和 LAG-3 高甲基化可能降低结直肠癌发生的风险,推测 PDCD-1 和 LAG-3 的甲基化水平可能是基于血液的预测性生物标志物,可用于识别结直肠癌风险较低的个体^[26]。RHYNER 等^[27]发现在诊断为 II 期结肠癌的患者中,TILs 中 LAG-3 的表达与 5 年无病生存率显著相关,LAG-3 可作为 II 期结肠癌患者的预后标志物。在 TIGIT⁺CD8⁺T 细胞表面表达更多的抑制受体如 LAG-3、PD-1、TIM-3,而 TIGIT 可以促进 CD8⁺T 细胞衰竭,抑制其抗肿瘤免疫的作用,且预示结直肠癌预后不良^[28]。

4.4 LAG-3 与胃癌

MIMURA 等^[29]研究证实,在胃癌 T 细胞培养模型中,同时阻断 PD-1/PD-L1,LAG-3 和 TIM-3 可增强抗肿瘤免疫。TAKAYA 等^[30]通过测定 33 例确诊为胃癌患者术前及术后 1、3、7 d 及 30 d CD4⁺T 细胞及 CD8⁺T 细胞 LAG-3 及 PD-1 的表达情况,发现术后二者均明显上调,与之前学者研究^[31]结果一致。OHMURA 等^[32]发现用 Nivolumab 治疗增强了中枢/效应记忆和 CD4⁺/CD8⁺T 细胞效应亚群的激活。而且 T 细胞上 LAG-3 和 OX40 的表达与 Nivolumab 治疗的疗效相关,可以作为抗 PD-1 治疗的生物标志物。LV 等^[33]研究发现,在 EBV/dMLH1 亚型胃癌患者中,LAG-3⁺细胞的高表达预示着不良的临床结局,进一步的分析发现,EBV/dMLH1 亚型胃癌患者瘤体内 LAG-3⁺细胞可招募更多的 Treg 和 M2 巨噬细胞,这与免疫抑制微环境特征相关,可能是 LAG-3 高表达患者预后较差的原因^[33]。

4.5 LAG-3 与肾细胞癌(RCC)

早在 2001 年 DEMEURE 等^[34]收集了 8 例 RCC 患者的病理标本,用荧光活化分选技术分析 LAG-3 的表达情况,发现 8 例 TILs 上均有 LAG-3 的表达,而且表达于 CD8⁺TILs。IMP321 是一种重组可溶性 LAG-3Ig 融合蛋白,BRIGNONE 等^[35]纳入了 21 例晚期 RCC 的患者,注射 IMP321 治疗后发现,注射剂量大于 6 mg 的患者,肿瘤生长受到了抑制,无进展生存期延长^[36]。GIRALDO 等^[36]发现在肾透明细胞癌(ccRCC)中肿瘤浸润性 CD8⁺T 细胞高表达 LAG-3、PD-1、PD-L1 且缺乏成熟的树突状细胞与疾病进展有

关;而低表达 LAG-3、PD-1、PD-L1 且存在成熟的树突状细胞与良好的预后相关。LAG-3 等免疫检查点的表达及 DC 在 ccRCC 的肿瘤微环境中调节 CD8⁺T 细胞的功能。MATSUSHITA 等^[37]也在 ccRCC 的肿瘤微环境发现 LAG-3、PD-1、PD-L1、CTLA-4 等高表达,认为它们的存在是调节患者免疫反应的关键,这些分子通路的阻断可以与靶向新抗原的免疫疗法相结合以实现协同抗肿瘤活性。ZELBA 等^[38]发现 PD-1 和 LAG-3 的双重阻断是一种有应用潜力的 RCC 检查点阻断组合,在 T 细胞抑制中起主导作用。这些研究发现证实了 LAG-3 在 RCC 中的免疫作用,推动了药物治疗的相关研究,Relatlimab (BMS-986016)是一种抗 LAG-3 抗体,正在与 Nivolumab 联合进行二期临床试验,用于晚期 RCC。其他抗 LAG-3 抗体(LAG525)正在 I 期和 I/II 期试验中单独测试或与抗 PD-1 联合测试用于晚期恶性肿瘤,包括 RCC^[39]。KLUMPER 等^[40]最近的研究还发现,在 ccRCC 中 LAG-3 甲基化水平可能是预测抗 LAG-3 药物反应的生物标志物。FGL-1 在 ccRCC 中上调,FGL-1 高表达与 ccRCC 不良预后相关,他们还验证了 FGL-1 通过促进肿瘤上皮间质转化过程刺激 ccRCC 的迁移、侵袭和转移^[41]。而 FGL-1 是 LAG-3 的重要配体,这为 LAG-3 与 RCC 的研究提供了新的方向。

LAG-3 在胰腺癌、肝癌中也有一定的研究,在黑色素瘤及血液恶性肿瘤的研究更为丰富,1 项关于进展期黑色素瘤的研究,在临床前模型中证实了抗 LAG-3 与 PD-1 存在协同作用^[20];最近的一项 III 期研究还发现,Relatlimab 和 Nivolumab 联合应用与 Nivolumab 单独应用相比,可明显提高进展期黑色素瘤无进展生存率。

5 小 结

总而言之,各项研究均提示 LAG-3 的高表达在实体肿瘤中与预后不良相关,应用相关药物阻断 LAG-3 可以提高抗肿瘤作用。目前 LAG-3 在自身免疫性疾病、炎症及感染都有很多研究成果,为了解其在相关领域的作用提供了理论依据和研究方向。相信以后的研究会进一步加深人们对 LAG-3 在肿瘤免疫治疗作用的认识,研发出相关药物为肿瘤患者带来福音。

参考文献

- [1] TRIEBEL F, JITSUKAWA S, BAIXERAS E, et al. LAG-3, a novel lymphocyte activation gene closely related to CD4 [J]. *J Exp Med*, 1990, 171(5): 1393-1405
- [2] WORKMAN C J, DUGGER K J, VIGNALI D A. Cutting edge: molecular analysis of the negative regulatory function of lymphocyte activation gene-3 [J]. *J Immunol*, 2002, 169(10):

- 5392-5395.
- [3] 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[J]. *Eur J Immunol*, 2005, 35(7): 2081-2088.
- [4] WORKMAN C J, WANG Y, EL KASMI K C, et al. LAG-3 regulates plasmacytoid dendritic cell homeostasis[J]. *J Immunol*, 2009, 182(4): 1885-1891.
- [5] LONG L, ZHANG X, CHEN F, et al. The promising immune checkpoint LAG-3: from tumor microenvironment to cancer immunotherapy[J]. *Genes Cancer*, 2018, 9(5/6): 176-189.
- [6] HANNIER S, TOURNIER M, BISMUTH G, et al. CD3/TCR complex-associated lymphocyte activation gene-3 molecules inhibit CD3/TCR signaling[J]. *J Immunol*, 1998, 161(8): 4058-4065.
- [7] OHUE Y, NISHIKAWA H. Regulatory T (Treg) cells in cancer; can treg cells be a new therapeutic target? [J]. *Cancer Sci*, 2019, 110(7): 2080-2089.
- [8] FERRIS R L, BLUMENSCHNEIN G J R, FAYETTE J, et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19): 1856-1867.
- [9] ZHANG Y, QIAO H X, ZHOU Y T, et al. Fibrinogen like protein 1 promotes the invasion and metastasis of gastric cancer and is associated with poor prognosis[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(2): 1465-1472.
- [10] PEREZ-SANTOS M, ANAYA-RUIZ M, CEBADA J, et al. LAG-3 antagonists by cancer treatment; a patent review[J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2019, 29(8): 643-651.
- [11] LECOCQ Q, KEYAERTS M, DEVOOGDT N, et al. The next-generation immune checkpoint LAG-3 and its therapeutic potential in oncology; third time's a charm[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 22(1): 75.
- [12] 马成龙, 沈东, 孙晓, 等. LAG-3 在非小细胞肺癌细胞中的异位表达及其临床意义[J]. *中国医刊*, 2019, 54(9): 1005-1008.
- [13] SHEPHERD D J, TABB E S, KUNITOKI K, et al. Lymphocyte-activation gene 3 in non-small-cell lung carcinomas; correlations with clinicopathologic features and prognostic significance [J]. *Mod Pathol*, 2022, 35(5): 615-624.
- [14] JUNG E H, JANG H R, KIM S H, et al. Tumor LAG-3 and NY-ESO-1 expression predict durable clinical benefits of immune checkpoint inhibitors in advanced non-small cell lung cancer [J]. *Thorac Cancer*, 2021, 12(5): 619-630.
- [15] 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]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(5): 814-823.
- [16] TRIEBEL F, HACENE K, PICHON M F. A soluble lymphocyte activation gene-3 (sLAG-3) protein as a prognostic factor in human breast cancer expressing estrogen or progesterone receptors[J]. *Cancer Lett*, 2006, 235(1): 147-153.
- [17] SARRADIN V, LUSQUE A, FILLERON T, et al. Immune microenvironment changes induced by neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancers: the MIMOSA-1 study [J]. *Breast Cancer Res*, 2021, 23(1): 61.
- [18] LIU Q, QI Y, ZHAI J, et al. Molecular and clinical characterization of LAG3 in breast cancer through 2 994 samples [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 599207.
- [19] WU S, SHI X, WANG J, et al. Triple-negative breast cancer; intact mismatch repair and partial co-expression of PD-L1 and LAG-3 [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 561793.
- [20] WOO S R, TURNIS M E, GOLDBERG M V, et al. 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.
- [21] YU X, HUANG X, CHEN X, et al. Characterization of a novel anti-human lymphocyte activation gene 3 (LAG-3) antibody for cancer immunotherapy [J]. *MAbs*, 2019, 11(6): 1139-1148.
- [22] HUANG L, QIAO G, WU J, et al. Expression of lymphocyte-activation gene 3 (lag-3) immune checkpoint receptor identifies a tumor-reactive t cell population in the peripheral blood of patients with colorectal cancer [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 3495-3502.
- [23] PENG Q Q, LI J L, XIN P L, et al. Assessment of the expression and response of PD-1, LAG-3, and TIM-3 after neoadjuvant radiotherapy in rectal cancer [J]. *Neoplasma*, 2021, 68(4): 742-750.
- [24] KAMAL A M, WASFEY E F, ELGHAMRY W R, et al. Genetic signature of CTLA-4, BTLA, TIM-3 and LAG-3 molecular expression in colorectal cancer patients; implications in diag-

- nosis and survival outcomes[J]. *Clin Biochem*, 2021,96:13-18.
- [25] RUFFO E, WU R C, BRUNO T C, et al. Lymphocyte-activation gene 3 (LAG3): The next immune checkpoint receptor[J]. *Semin Immunol*, 2019,42:101305.
- [26] ZHANG Y, ZHANG L, SUN H, et al. Inhibitory immune checkpoints PDCD-1 and LAG-3 hypermethylation may reduce the risk of colorectal cancer[J]. *Mol Med*, 2021,27(1):114.
- [27] RHYNER AGOCS G, ASSARZADEGAN N, KI RSCH R, et al. LAG-3 expression predicts outcome in stage II colon cancer[J]. *J Pers Med*, 2021,11(8):749.
- [28] LIANG R, ZHU X, LAN T, et al. TIGIT promotes CD8⁺ T cells exhaustion and predicts poor prognosis of colorectal cancer[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2021,70(10):2781-2793.
- [29] MIMURA K, KUA L F, XIAO J F, et al. Combined inhibition of PD-1/PD-L1, Lag-3, and Tim-3 axes augments antitumor immunity in gastric cancer-T cell coculture models[J]. *Gastric Cancer*, 2021,24(3):611-623.
- [30] TAKAYA S, SAITO H, IKEGUCHI M. Upregulation of immune checkpoint molecules, PD-1 and LAG-3, on CD4⁺ and CD8⁺ T cells after gastric cancer surgery[J]. *Yonago Acta Med*, 2015,58(1):39-44.
- [31] WICHMANN M W, HÜTTL T P, WINTER H, et al. Immunological effects of laparoscopic vs open colorectal surgery: a prospective clinical study[J]. *Arch Surg*, 2005, 140(7): 692-697.
- [32] OHMURA H, YAMAGUCHI K, HANAMURA F, et al. OX40 and LAG3 are associated with better prognosis in advanced gastric cancer patients treated with anti-programmed death-1 antibody[J]. *Br J Cancer*, 2020, 122(10):1507-1517.
- [33] LV K, LI R, CAO Y, et al. Lymphocyte-activation gene 3 expression associates with poor prognosis and immunoevasive contexture in Epstein-Barr virus-positive and MLH1-defective gastric cancer patients[J]. *Int J Cancer*, 2021,148(3):759-768.
- [34] DEMEURE C E, WOLFERS J, MARTIN-GARCIA N, et al. 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.
- [35] BRIGNONE C, ESCUDIER B, GRYGAR C, et al. A phase I pharmacokinetic and biological correlative study of IMP321, a novel MHC class II agonist, in patients with advanced renal cell carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(19):6225-6231.
- [36] GIRALDO N A, BECHT E, PAGÈS F, et al. Orchestration and prognostic significance of immune checkpoints in the microenvironment of primary and metastatic renal cell cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2015,21(13):3031-3040.
- [37] MATSUSHITA H, SATO Y, KARASAKI T, et al. Neoantigen load, antigen presentation machinery, and immune signatures determine prognosis in clear cell renal cell carcinoma[J]. *Cancer Immunol Res*, 2016,4(5):463-471.
- [38] ZELBA H, BEDKE J, HENNENLOTTER J, et al. PD-1 and LAG-3 dominate checkpoint receptor-mediated T-cell inhibition in renal cell carcinoma[J]. *Cancer Immunol Res*, 2019,7(11):1891-1899.
- [39] MOLLICA V, DI NUNNO V, GATTO L, et al. Novel therapeutic approaches and targets currently under evaluation for renal cell carcinoma: waiting for the revolution[J]. *Clin Drug Investig*, 2019,39(6):503-519.
- [40] KLÜMPER N, RALSER D J, BAWDEN E G, et al. LAG3 (LAG-3, CD223) DNA methylation correlates with LAG3 expression by tumor and immune cells, immune cell infiltration, and overall survival in clear cell renal cell carcinoma[J]. *J Immunother Cancer*, 2020,8(1):e000552.
- [41] LV Z, CUI B, HUANG X, et al. FGL1 as a novel mediator and biomarker of malignant progression in clear cell renal cell carcinoma[J]. *Front Oncol*, 2021,11:756843.