

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.10.012

## T细胞免疫球蛋白黏蛋白分子3与抗肿瘤免疫

### T cell immunoglobulin and mucin domain-containing protein 3 and anti-tumor immunity

黄茗<sup>a</sup>综述;吴红艳<sup>ab</sup>审阅(三峡大学 a. 基础医学院; b. 肿瘤微环境与免疫治疗湖北省重点实验室,湖北宜昌 443000)

**[摘要]** T细胞免疫球蛋白黏蛋白分子3(TIM-3)是一种免疫检查点分子,在T细胞、自然杀伤(NK)细胞和树突状细胞(DC)等多种免疫细胞上表达,并通过与多种配体结合而发挥免疫抑制作用。作为一种免疫负调节分子,TIM-3可以通过抑制CD8<sup>+</sup>T细胞的作用,增强调节性T(Treg)细胞的免疫效应,从而影响机体抗肿瘤免疫反应。阻断TIM-3信号通路、联合阻断TIM-3与PD-1,以及抑制TIM-3和半乳糖素9(Gal-9)之间的相互作用,均可增强免疫细胞的抗肿瘤作用。目前,TIM-3抗体和小分子抑制剂等药物分子正处在临床前研究阶段,显现出巨大应用价值。本文综述了TIM-3的结构、与配体和细胞的相互作用,深入探索了TIM-3在肿瘤进展中的作用及作为治疗靶点的潜力,发掘其在抗肿瘤免疫中的应用前景,为开发新的肿瘤治疗策略提供了理论基础和潜在靶点。

**[关键词]** T细胞免疫球蛋白黏蛋白分子3(TIM-3);共抑制或免疫检查点受体;抗肿瘤免疫;半乳糖素9;免疫治疗

**[中图分类号]** R392; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2024) 10-1022-07

共抑制或免疫检查点受体,如程序性死亡受体1(PD-1)和细胞毒性T淋巴细胞抗原-4(CTLA-4)在免疫细胞表达后,能够抑制免疫细胞尤其是T细胞和NK细胞的肿瘤杀伤能力,因此通过阻断共抑制受体PD-1和CTLA-4可增强免疫细胞的抗肿瘤免疫反应,促进肿瘤的消退。目前,使用该方法已成功治愈许多肿瘤患者,但仍有一些肿瘤患者在经过该方法治疗后没有出现明显好转<sup>[1-2]</sup>。为探索更加有效的肿瘤治疗方法,提高患者生存率,聚焦于一种新型负调控免疫检查点受体——T细胞免疫球蛋白黏蛋白分子3(T cell immunoglobulin and mucin-containing protein 3, TIM-3),其可通过抑制辅助性T(Th)细胞功能、诱导CD8<sup>+</sup>肿瘤浸润性T淋巴细胞(TIL)耗竭、增强调节性T(Treg)细胞作用,以及调节一些固有免疫细胞功能等途径发挥免疫抑制作用。联合阻断TIM-3和其他免疫检查点受体可以增强抗肿瘤效果,提高患者生存率,表明针对TIM-3的治疗方法很可能在肿瘤治疗领域具有巨大应用价值。本文从TIM-3的结构出发,总结其与相应配体和细胞的相互作用来分析TIM-3在抗肿瘤免疫方面的潜在应用,希望利用TIM-3在肿瘤中的治疗潜力,引导该领域采用新型的治疗策略。

#### 1 TIM-3的结构和分布

TIM-3首次发现于2002年,是TIM家族的成员之一<sup>[3]</sup>。鼠TIM-3由281个氨基酸残基组成,而人TIM-3则由302个氨基酸残基组成;两者具有63%的

同源性,这为TIM-3的相关研究结论可从动物实验推广到人体治疗应用上奠定了基础。TIM-3的一级结构包括免疫球蛋白可变结构域、胞外糖基化黏蛋白结构域、单穿膜结构域和C端胞质尾<sup>[4]</sup>。TIM-3可表达在多种免疫细胞(如CD8<sup>+</sup>T细胞、Treg细胞、骨髓细胞、NK细胞)表面等<sup>[5]</sup>。研究<sup>[6]</sup>表明,TIM-3也可以在一些肿瘤细胞中高表达,与肿瘤的发生与发展密切相关。

#### 2 TIM-3配体

TIM-3有多种不同的配体,分别是半乳糖素9(galectin 9, Gal-9)、高迁移组蛋白B1(high mobility group protein B1, HMGB1)、磷脂酰丝氨酸(phosphatidylserine, PS)和癌胚抗原相关黏附分子1(carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1, CEACAM1)。它们可以通过与TIM-3结合,从而发挥抑制细胞增殖、减少细胞因子合成、促进活化T细胞凋亡等作用<sup>[7]</sup>。

##### 2.1 Gal-9

Gal-9属于C型凝集素,是第一个被发现的TIM-3配体,能够被许多造血细胞广泛表达和分泌,在维持

**[基金项目]** 国家自然科学基金青年项目(No. 81402557);宜昌市医疗卫生科技项目(No. A23-1-072);肿瘤微环境与免疫治疗湖北省重点实验室开放基金(No. 2023KZL019)

**[作者简介]** 黄茗(2003—),女,本科生,主要从事肿瘤免疫的研究。  
E-mail: 3488249238@qq.com

**[通信作者]** 吴红艳, E-mail: wuhongyan@ctgu.edu.cncom

细胞稳态和缓解炎症中起着重要作用。Gal-9与TIM-3免疫球蛋白V区的碳水化合物基序结合后,可促使TIM-3寡聚在细胞表面,进而促进钙进入细胞质,最终诱导Th1细胞凋亡,但该过程不影响Th2细胞的正常生存,这就会破坏Th1/Th2细胞平衡,继而减弱抗肿瘤免疫反应<sup>[5]</sup>。

## 2.2 PS

PS是凋亡细胞表面的分子标志物。作为TIM-3的配体,PS与TIM-3免疫球蛋白V区FG和CC'环形成的口袋结合<sup>[8]</sup>。PS外翻是凋亡细胞的共同特征,巨噬细胞、DC和T细胞表面表达的TIM-3可以通过PS感知凋亡细胞的存在。研究<sup>[9]</sup>表明,TIM-3与PS的相互作用,可增强DC的抗原提呈功能和对凋亡细胞的吞噬作用,进而调节免疫细胞的活化和肿瘤的致病过程。

## 2.3 HMGB1

HMGB1是一种非组蛋白脱氧核糖核酸结合核蛋白,可与TIM-3<sup>+</sup>DC结合,但结合位点不是很清楚。在早期研究<sup>[10]</sup>中,HMGB1被认为是一种炎症介质,进一步的实验结果表明,其拥有激活抗原提呈细胞、诱导炎症因子分泌和调节T细胞分化的能力,从而密切影响机体免疫功能。HMGB1与凋亡细胞的DNA结合后,能够促进Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)对核酸的感应,从而加速对凋亡细胞的清理。由于HMGB1还可被肿瘤细胞分泌,因此肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中的TIM-3<sup>+</sup>DC与HMGB1结合后会抑制核酸募集到核内体中,阻止TME中DC的激活,从而抑制免疫反应<sup>[11]</sup>。

## 2.4 CEACAM1

CEACAM1是TIM-3四个配体中最晚被发现的配体,可调节抗病毒反应<sup>[12]</sup>。值得注意的是,在没有CEACAM1存在的条件下,TIM-3的负调节功能是缺乏的。CEACAM1的顺式和反式都能够与TIM-3结合,其中顺式相互作用促进了成熟的TIM-3糖蛋白在细胞表面的稳定性,并且顺式和反式相互作用均可促进TIM-3的抑制功能<sup>[13]</sup>。

## 2.5 TIM-3各种配体间的相互作用

鉴于TIM-3配体的多样性,很难推测表达TIM-3的细胞如何区分这些配体,也不清楚TIM-3与其各种配体的亲和力大小,因此TIM-3信号转导可能与给定组织微环境中配体的分布和个体表达水平有关。

不同组织细胞所含配体水平不同,例如结肠组织中富含表达高水平CEACAM1的细胞,而其他组织如肝组织中富含高表达Gal-9的细胞。TIM-3与Gal-9结合后可以同时与其他配体结合,这可能是由于TIM-3与Gal-9结合后使FG和CC'环形成的裂口

更容易接近其他配体,从而促进TIM-3与其他配体结合<sup>[5]</sup>。

## 3 TIM-3信号通路

TIM-3是效应T细胞功能的关键调节因子。探究TIM-3的下游信号通路,对于了解其如何实现信号转导,进而促使效应T细胞发挥不同功能具有重要意义。TIM-3胞内段不含经典的信号基序,但含有5个保守的酪氨酸残基,其中Y256和Y263可结合HLA-B关联转录因子3(HLA-B associated transcript 3, BAT-3)、磷脂酰肌醇激酶p85抗体、src家族酪氨酸蛋白激酶p56lck (lymphocyte-specific protein tyrosine kinase, Lck)和src家族酪氨酸蛋白激酶p59fyn (proto-oncogene tyrosine protein kinase fyn, Fyn)到TIM-3的C末端,继而进行信号转导<sup>[14]</sup>。

TIM-3在有无配体情况下对T细胞信号转导过程产生的影响截然不同:缺乏配体时,TIM-3内部的Y256和Y263可以与BAT-3结合,募集活化的Lck。Lck是TCR/CD3信号通路的主要上游参与者,能够促进T细胞信号转导<sup>[15-16]</sup>。存在配体时,TIM-3与配体如Gal-9和CEACAM1结合,白细胞介素-2诱导的T细胞激酶(interleukin-2-inducible T-cell kinase, ITK)会磷酸化Y256和Y263从而释放BAT-3,调节TCR/CD3信号转导来促进TIM-3介导的T细胞抑制<sup>[17]</sup>。Fyn与T细胞无能诱导有关,并且是激活磷蛋白相关糖鞘脂微区(PAG)的关键激酶。由于Fyn和BAT-3可结合到TIM-3胞质尾部的相同区域,因此在TIM-3-BAT-3和TIM-3-Fyn之间进行切换,就可以使TIM-3的功能从促进TCR/CD3信号转变为抑制TCR/CD3信号<sup>[18]</sup>。

综上所述,TIM-3胞质尾部可与TCR/CD3的多个组成部分相互作用,而BAT-3和Fyn与TIM-3胞质尾部结合的平衡可能是决定TIM-3功能的关键因素。目前的研究<sup>[19]</sup>显示,TIM-3有多种配体,因而进一步探究不同的配体如何影响BAT-3和Fyn与TIM-3胞质尾部区域的结合过程及机制,对于揭示TIM-3的功能及了解其与效应T细胞之间相互作用的机制有着重要意义。

## 4 TIM-3在免疫细胞中的表达及作用

TIM-3可表达于多种免疫细胞中,包括CD8<sup>+</sup>T细胞、Th细胞、Treg细胞、NK细胞、DC、髓源性抑制细胞(MDSC)和部分髓系细胞等,在TME中扮演着重要角色。作为一种免疫负调节分子,TIM-3能够抑制CD8<sup>+</sup>T细胞抗肿瘤作用,调节Th细胞的比例,增强Treg细胞的免疫抑制效应。在NK细胞中,TIM-3具

有双重作用,既可作为NK细胞激活的标志物,同时也可破坏NK细胞的功能。此外,TIM-3还在一些固有免疫细胞中参与调节细胞分化、成熟和凋亡,从而进一步影响机体抗肿瘤免疫反应。

#### 4.1 TIM-3抑制CD8<sup>+</sup>T细胞抗肿瘤作用

TIM-3是TME中耗竭CD8<sup>+</sup>TIL的表面标志物<sup>[20]</sup>。CD8<sup>+</sup>TIL中TIM-3的表达与PD-1、CD160等免疫检查点分子密切相关,这些免疫检查点分子的长期存在对CD8<sup>+</sup>TIL的功能有不良影响。与CD8<sup>+</sup>TIL相比,TIM-3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>TIL代表一种功能十分低下的T细胞群<sup>[21]</sup>,该细胞群IFN- $\gamma$ 的分泌和CD107a的表达较低,而且这些细胞MHC I的表达也有所减少。在某些肿瘤患者体内出现的TIM-3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>TIL会表现出Treg细胞的特征,抑制效应T细胞的功能,与肿瘤患者的不良预后相关<sup>[11]</sup>。

#### 4.2 TIM-3对Th细胞亚型的影响

TIM-3和Th细胞的功能息息相关。在上文中提到TIM-3与Gal-9结合可以诱导Th1细胞凋亡,但不影响Th2细胞的正常生存,这在ZHANG等<sup>[22]</sup>对多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)患者预后参数的分析中得到进一步证实。MM患者中Th1/Th2细胞比例失衡可以抑制Th1细胞增殖,保护肿瘤免受免疫监视和攻击,与肿瘤的发生、进展和预后密切相关。另外,Treg细胞和Th17细胞在分化和功能上可以相互抑制,从而维持微环境的免疫平衡。研究<sup>[23]</sup>表明,Th17/Treg细胞失衡参与MM的发生与发展。MM患者尤其是预后不良的患者体内CD4<sup>+</sup>T细胞中TIM-3的表达、PBMC中Gal-9 mRNA和血清中Gal-9蛋白水平均显著升高,并且通过抑制Th1细胞的细胞毒功能促进Th2和Th17细胞参与MM的免疫逃逸,与疾病进展密切相关。

#### 4.3 TIM-3增强Treg细胞的免疫抑制效应

除了能调控效应T细胞功能外,TIM-3还可调节FoxP3<sup>+</sup>Treg细胞的功能。研究<sup>[24]</sup>发现,大多数TME内FOXP3<sup>+</sup>Treg细胞内表达TIM-3,且共表达PD-1,具有高度抑制性。体内同时阻断TIM-3和PD-1信号通路可以抑制FOXP3<sup>+</sup>Treg细胞产生的免疫抑制效应,这可能是因为逆转了T细胞的耗竭及降低Treg细胞对免疫抑制分子的表达而减弱了Treg细胞的功能。LIU等<sup>[25]</sup>的研究也证实,在小鼠头颈部鳞状细胞癌转移模型中使用TIM-3单克隆抗体可使TIM3<sup>+</sup>Treg细胞数目减少。MA等<sup>[26]</sup>研究显示,与LAG3<sup>+</sup>TIM3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD25<sup>hi</sup>T细胞相比,LAG3<sup>+</sup>TIM3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD25<sup>hi</sup>T细胞能够分泌更多的TGF- $\beta$ 和IL-10,这会进一步减弱体内的抗肿瘤免疫反应。

#### 4.4 TIM-3在NK细胞中的复杂作用

人类外周血单个核细胞(PBMC)中表达TIM-3水平最高的是NK细胞。有研究<sup>[27]</sup>显示,NK细胞中Gal-9和TIM-3的相互作用可增强NK细胞介导的细胞毒性作用并促进IFN- $\gamma$ 的产生,因此,TIM-3一般被认为是NK细胞完全成熟和发挥功能的标志物。但是,也有研究<sup>[10]</sup>表明,NK细胞在遇到表达TIM-3相关配体的靶细胞后,NK细胞反应反而可能会减弱。TAN等<sup>[28]</sup>研究显示,在肝癌患者中,肝常驻NK细胞(LrNK)和传统NK细胞(cNK细胞)均减少,TIM-3在肿瘤浸润的LrNK和cNK细胞的表达均显著上调,此时NK细胞的细胞因子分泌和细胞毒活性受到明显抑制。这可能是因为PS促进了TIM-3的磷酸化,随后与PI3K p110竞争结合p85,抑制下游Akt/mTORC1信号转导从而导致两个NK细胞亚群的功能异常<sup>[29]</sup>。这些结果表明,虽然TIM-3在一般情况下可以被视为NK细胞激活的标志物,但当其过度表达时,在某些情况下也可能破坏NK细胞的功能。

#### 4.5 TIM-3干扰DC功能

小鼠和患者TME中的DC均高度表达TIM-3<sup>[30]</sup>。TIM-3组成性表达于DC上,并且可能与DC活化呈正相关。目前在较多的荷瘤动物模型中发现,Gal-9激活的TIM-3信号可以增加成熟DC的数量并改善抗肿瘤免疫反应。然而,仍有一些研究者在经过实验后得到了相反的结果,DC来源的TIM-3通过TLR和不依赖Gal-9的机制识别核酸来抑制固有免疫应答,这表明TIM-3也可能是DC的负调节分子<sup>[12]</sup>。此外,TIM-3还可与HMGB1相互作用,干扰核酸向DC内体募集,这会导致核酸转运至核内体的过程被阻断,使模式识别受体介导的针对肿瘤源性核酸的固有免疫被抑制,还会降低凋亡肿瘤细胞释放的核酸的免疫原性,以此来削弱DNA疫苗和化疗的效果<sup>[10]</sup>。

#### 4.6 TIM-3参与促进MDSC分化

在TME中,MDSC表现出明显的促肿瘤特征,其可以通过分泌细胞因子和代谢产物构建免疫抑制环境。研究<sup>[31]</sup>发现,T细胞表达的TIM-3可以促进MDSC分化为肿瘤相关巨噬细胞(TAM),随后通过促进血管和淋巴管生成、改变细胞外基质的组成,从而促进肿瘤细胞的生存和增殖。阻断TIM-3已被证明可以减少MDSC的数量,增加IL-6、IFN- $\gamma$ 和TNF- $\alpha$ 的产生,有助于恢复耗竭的CD8<sup>+</sup>T细胞的效应功能及其抗肿瘤活性<sup>[32]</sup>。

#### 4.7 TIM-3参与干扰部分髓系细胞的分化与凋亡

目前,TIM-3在髓系细胞中的作用越来越得到重视。在单核巨噬细胞中,TIM-3起抑制性受体的作用,通过Gal-9-TIM-3途径改变M1和M2型巨噬细胞活化的比例,导致细胞偏向于向M2型巨噬细胞极

化,从而干扰单核巨噬细胞在抗肿瘤免疫中的作用<sup>[33-34]</sup>。在髓样DC中,TIM-3可以促进凋亡细胞清除,增强交叉提呈,促进免疫耐受。TIM-3还可干扰固有免疫信号通路,包括TLR2/4和NF- $\kappa$ B、TLR7/9、cGAS-STING和炎症小体,表明其在固有免疫反应中发挥着更广泛的作用<sup>[35]</sup>,这也提供了肿瘤治疗的新思路。

## 5 TIM-3与临床肿瘤治疗

TIM-3作为一种免疫检查点分子,已在肿瘤临床治疗中展现出其研究价值和应用潜力。研究<sup>[36]</sup>表明,通过靶向阻断TIM-3信号通路、联合阻断TIM-3与PD-1,以及抑制TIM-3和Gal-9之间的相互作用,可以增强免疫细胞的抗肿瘤作用、抑制免疫抑制细胞的效应。此外,TIM-3在NK细胞和DC中作用通路的阻断也显示出治疗潜力。目前,TIM-3抗体和小分子抑制剂等药物分子正处在临床前研究阶段,显现出巨大应用价值。同时,TIM-3在肿瘤的筛查和预后评估中也具有重要作用。随着对TIM-3在TME中作用的深入研究,TIM-3靶向治疗有望成为提高肿瘤患者疗效的有效手段。

### 5.1 TIM-3作为肿瘤免疫治疗靶点

#### 5.1.1 阻断TIM-3信号通路

TIM-3信号通路激活后可以限制T细胞的增殖和炎性细胞因子的产生,进而降低免疫系统功能,其表达也与更具侵袭性的临床表现和更差的预后有关。阻断TIM-3信号通路可以增强肿瘤抗原特异性T细胞的增殖和活性<sup>[37]</sup>。AUSEJO-MAULEON等<sup>[38]</sup>在对弥漫性内生型脑桥胶质瘤患者样本TIM-3的表达研究中发现,与CTLA-4、PD-1等其他免疫检查点分子相比,TIM-3具有相对较高的表达水平。此外,经过进一步的探究发现,抗TIM-3治疗可以使NK细胞保持在增殖状态,增加DC比例,显著升高CD8<sup>+</sup>T细胞水平,并且趋化因子CCL2、CCL5、CXCL10水平也有上升,同时Treg细胞数量减少。这些均表明,TIM-3信号通路的阻断可以使TME变为促炎的微环境,维持其抗肿瘤功能,进一步证明了TIM-3作为免疫治疗靶点的潜在价值。

#### 5.1.2 联合阻断TIM-3和PD-1

前文提及TIM-3通常与T细胞中的PD-1共同表达,阻断PD-1还会导致TIM-3的表达增强。因此,TIM-3信号转导可能会导致肿瘤患者对PD-1靶向治疗的耐药性增加<sup>[39-40]</sup>。相比于单独阻断一个靶点,联合阻断这些检查点被认为是一种更为合理的治疗方法<sup>[41]</sup>。基础研究<sup>[42]</sup>显示,联合阻断TIM-3和PD-1通路对实体瘤和血液肿瘤具有显著疗效,因此,目前TIM-3和PD-1联合阻断的临床试验主要将治疗实体瘤作为

目标。此外,同时靶向TIM-3和PD-1还可以通过调节Treg细胞的活性进而影响肿瘤生长。在头颈癌的临床前模型<sup>[7]</sup>中,TIM-3和PD-1双重阻断可使肿瘤浸润TIM-3<sup>+</sup>Treg细胞显著消耗,从而更好地控制肿瘤生长。这也提示,联合阻断TIM-3和PD-1的策略是增强肿瘤免疫治疗疗效与克服耐药性的新途径。

#### 5.1.3 抑制TIM-3和Gal-9之间的相互作用

另一新兴肿瘤免疫治疗检查点抑制剂是Gal-9-TIM-3<sup>[43]</sup>。Gal-9和TIM-3相互作用会对T淋巴细胞介导的细胞免疫产生明显的抑制作用,因此阻断这两个分子之间的相互作用也被认为是治疗恶性肿瘤的一种有效疗法<sup>[36,44]</sup>。研究<sup>[11]</sup>发现,单核细胞与高度表达Gal-9的CD4<sup>+</sup>T细胞共同培养,会导致TIM-3<sup>+</sup>单核细胞扩增,从而抑制CD8<sup>+</sup>T细胞产生IFN- $\gamma$ 以及单核细胞分泌IL-10和IL-12,但通过阻断Gal-9和TIM-3可逆转这一现象。SHAPOURIAN等<sup>[45]</sup>在对急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)细胞进行分析时,也建议使用针对免疫和代谢途径的联合疗法来阻断Gal-9与TIM-3之间的相互作用,达到治疗血液恶性肿瘤的目的。这也提示,抑制和阻断Gal-9和TIM-3相互作用在肿瘤免疫治疗中有广泛的前景。

#### 5.1.4 阻断TIM-3在NK细胞和DC中的作用通路

TAN等<sup>[24]</sup>对小鼠肝细胞癌模型的研究中发现,TIM-3是肝细胞TME中NK细胞上表达最丰富的免疫检查点受体,并且与抑制表型有关。TIM-3与PI3K通路的相互作用,可对NK细胞进行负性调控,降低小鼠模型的存活率。阻断这一通路可显著增强NK细胞产生IFN- $\gamma$ 和TNF- $\alpha$ 的能力以及增加对CD107a的表达,恢复小鼠NK细胞的细胞毒活性,所以拮抗TIM-3可以增强机体依赖NK细胞的抗肿瘤免疫功能,这也为肿瘤治疗提供了新思路。

DIXON等<sup>[46]</sup>研究发现,同时敲除CD4<sup>+</sup>T和CD8<sup>+</sup>T细胞中的TIM-3后,肿瘤生长能够得到一定程度的抑制,但在特异性敲除DC中的TIM-3后,肿瘤生长得到的抑制比敲除T细胞的TIM-3更强。单细胞测序和流式细胞术分析均证实,在敲除DC中的TIM-3后,早期激活、效应、记忆、记忆前体T细胞均增多。此外,在对分子机制进行分析后,发现TIM-3敲除的DC中炎症小体相关基因得到显著富集,IL-18和IL-1 $\beta$ 水平也明显升高,这也表明敲除TIM-3的DC很有可能是通过激活炎症小体通路来增强抗肿瘤免疫。这一发现与之前的认知明显不同,也提示可以将DC中的TIM-3作为免疫治疗的靶点。

## 5.2 TIM-3在临床方面的应用

### 5.2.1 TIM-3单抗在肿瘤免疫疗法中的应用

迄今为止,超过33种TIM-3单抗在临床试验中

作为癌症免疫疗法进行了评估。第一种抗TIM-3单抗——sabatolimab,是为实体瘤治疗而开发的,其能够阻断TIM-3与其配体Gal-9和PS的结合<sup>[8]</sup>。Sabatolimab有多种抗白血病的机制,通过重新激活免疫系统和直接靶向TIM-3<sup>+</sup>细胞,进而达到抑制肿瘤生长的效果<sup>[47]</sup>。此外,最近的一项Ib期临床研究<sup>[48]</sup>表明,一种抑制TIM-3-PS相互作用的人源化IgG4单抗——MBG453,耐受性良好,能够在转移性实体瘤中显示出抗肿瘤活性。这些抗体在研究中均取得一定的疗效,但还需进一步的临床试验评估。

### 5.2.2 新型TIM-3抑制剂的抗肿瘤作用

在目前最新的研究中,MA等<sup>[49]</sup>鉴定到了一种TIM-3的小分子抑制剂——ML-T7,它可直接与TIM-3结合,破坏TIM-3-PS/CEACAM1的相互作用,进而抑制CD8<sup>+</sup>T细胞的耗竭,改善小鼠CD8<sup>+</sup>T细胞和嵌合抗原受体基因修饰T(CAR-T)细胞疗法的回输治疗效果。CAR-T细胞疗法作为一种治疗难治性肿瘤的新型靶向疗法,在和TIM-3抑制剂联用后,可进一步增强其在血液恶性肿瘤中的疗效<sup>[50]</sup>。此外,ML-T7还能够增强NK细胞的肿瘤杀伤能力和DC的抗原提呈能力,在多种肿瘤模型中发挥直接的抗肿瘤治疗作用,在临床前小鼠模型中表现出较好的抗肿瘤活性,对其进行进一步改造也具有重要的临床意义。

AL SHAHRANI等<sup>[51]</sup>介绍了一种新型化合物C-5401331,它是研究人员在ChemBridge小分子库中利用高通量虚拟筛选和分子动力学模拟产生的一个先导分子,预计能以高亲和力结合并抑制TIM-3的活性。体外评估实验也表明,C-5401331可以通过诱导AML细胞THP-1和HC-5401331中TIM-3阳性群体的凋亡,从而抑制肿瘤细胞的增殖。

### 5.2.3 TIM-3在肿瘤患者中的其他作用

肿瘤细胞能够高度表达TIM-3,通过检测TIM-3水平,还可以对肿瘤患者进行初步的筛查和诊断。此外,TIM-3还可以作为预后和预测生物标志物,用于纵向监测和了解肿瘤患者治疗动态<sup>[52-53]</sup>。

## 6 结 语

TIM-3作为免疫检查点分子,在多种免疫细胞中表达,主要发挥免疫抑制功能。对PD-1治疗产生耐药性的肿瘤患者往往会同时高表达TIM-3。基于这个特点,可利用多靶点联合阻断疗法对抗肿瘤患者产生的耐药性,进而提高免疫治疗的反应性和有效性。此外,TIM-3和PD-1信号通路协同发挥作用的机制也有待进一步研究。尽管免疫检查点抑制剂是目前使用最广泛的免疫疗法,但并不是唯一获得美

国FDA批准的免疫疗法。CAR-T细胞疗法直接靶向肿瘤特异性抗原,且不依赖于MHC的表达,成功治疗了一些血液系统恶性肿瘤。然而,目前的实验结果显示,该方法并不同时适用于对实体瘤的治疗。其中的一个潜在耐药机制是,在实体瘤中常见的免疫检查点表达上调,导致CAR-T细胞耗竭<sup>[54]</sup>。将CAR-T细胞疗法与TIM-3抑制剂联用,是未来提高肿瘤免疫治疗疗效的一个方向。但由于目前对TIM-3的功能特性了解仍十分有限,有些研究结果也尚存在许多矛盾,例如TIM-3究竟是NK细胞的活化标志物还是会破坏NK细胞的功能,在什么情况下可以破坏NK细胞的功能,这些均不得而知,许多潜在机制也都未被阐明。另外,关于TIM-3的治疗方法虽已进入临床试验,但其是否真正安全有效以及能否实现精准治疗,还需进一步的临床评估与探索。

## [参 考 文 献]

- [1] CIANCIOTTI B C, MAGNANI Z I, UGOLINI A, *et al.* TIM-3, LAG-3, or 2B4 gene disruptions increase the anti-tumor response of engineered T cells[J/OL]. *Front Immunol*, 2024, 15:1315283[2024-05-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38510235/>. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1315283.
- [2] 关雅萍,王俊.晚期非小细胞肺癌免疫检查点抑制剂治疗全程管理[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2023, 30(6): 455-463. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2023.06.001.
- [3] MONNEY L, SABATOS C A, GAGLIA J L, *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. DOI: 10.1038/415536a.
- [4] CHEN H H, ZHA J, TANG R Y, *et al.* T-cell immunoglobulin and mucin-domain containing-3 (TIM-3): solving a key puzzle in autoimmune diseases[J/OL]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 121: 110418[2024-05-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37290326/>. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110418.
- [5] WOLF Y, ANDERSON A C, KUCHROO V K. TIM3 comes of age as an inhibitory receptor[J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(3): 173-185. DOI: 10.1038/s41577-019-0224-6.
- [6] MISHRA S, TELANG G, BENNUR D, *et al.* T cell exhaustion and activation markers in pancreatic cancer: a systematic review[J/OL]. *J Gastrointest Cancer*, 2024, 55(1): 77-95[2024-05-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/5124974/>. DOI: 10.1007/s12029-023-00965-w.
- [7] BORGEAUD M, SANDOVAL J, OBEID M, *et al.* Novel targets for immune-checkpoint inhibition in cancer[J/OL]. *Cancer Treat Rev*, 2023, 120: 102614[2024-05-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37603905/>. DOI: 10.1016/j.ctrv.2023.102614.
- [8] KAMALI A N, BAUTISTA J M, EISENHUT M, *et al.* Immune checkpoints and cancer immunotherapies: insights into newly potential receptors and ligands[J/OL]. *Ther Adv Vaccines Immunother*, 2023, 11: 25151355231192043[2024-05-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10469281/>. DOI: 10.1177/25151355231192043.

- [9] QIN S, XU L P, YI M, *et al.* Novel immune checkpoint targets: moving beyond PD-1 and CTLA-4[J/OL]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 155[2024-05-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31690319/>. DOI: 10.1186/s12943-019-1091-2.
- [10] ZHAO Y, LI R T. HMGB1 is a promising therapeutic target for asthma[J/OL]. *Cytokine*, 2023, 165: 156171[2024-05-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36924610/>. DOI: 10.1016/j.cyto.2023.156171.
- [11] JANARDHANAN M, SMITHA N V, RAJALAKSHMI G, *et al.* Tumour microenvironment as a potential immune therapeutic target for tongue cancer management[J]. *J Oral Maxillofac Pathol*, 2023, 27(2): 382-389. DOI: 10.4103/jomfp.jomfp\_134\_23.
- [12] ZHAO L Z, CHENG S Y, FAN L, *et al.* TIM-3: an update on immunotherapy[J/OL]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 99: 107933[2024-05-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34224993/>. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107933.
- [13] PAN M L, ZHAO H H, JIN R M, *et al.* Targeting immune checkpoints in anti-neutrophil cytoplasmic antibodies associated vasculitis: the potential therapeutic targets in the future[J/OL]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1156212[2024-05-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10115969/>. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1156212.
- [14] 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. DOI: 10.1002/eji.201948400.
- [15] GOENKA A, KHAN F, VERMA B, *et al.* Tumor microenvironment signaling and therapeutics in cancer progression[J]. *Cancer Commun (Lond)*. 2023, 43(5): 525-561. DOI: 10.1002/cac2.12416.
- [16] GOMES DE MORAIS A L, CERDÁ S, MIGUEL M D. New checkpoint inhibitors on the road: targeting TIM-3 in solid tumors[J]. *Curr Oncol Rep*, 2022, 24(5): 651-658. DOI: 10.1007/s11912-022-01218-y.
- [17] BAILLY C, THURU X, GOOSSENS L, *et al.* Soluble TIM-3 as a biomarker of progression and therapeutic response in cancers and other of human diseases[J/OL]. *Biochem Pharmacol*, 2023, 209: 115445[2024-05-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36739094/>. DOI: 10.1016/j.bcp.2023.115445.
- [18] CAI L T, LI Y C, TAN J X, *et al.* Targeting LAG-3, TIM-3, and TIGIT for cancer immunotherapy[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2023, 16(1): 101[2024-05-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37670328/>. DOI: 10.1186/s13045-023-01499-1.
- [19] YAN Z, MA T, WANG X, *et al.* Establishment of novel anti-TIM-3 antibodies interfering with its binding to ligands[J]. *Heliyon*, 2024, 10(7): e28126. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e28126
- [20] DAS M, ZHU C, KUCHROO V K. Tim-3 and its role in regulating anti-tumor immunity[J]. *Immunol Rev*, 2017, 276(1): 97-111. DOI: 10.1111/imr.12520.
- [21] POURHAMZEH M, ASADIAN S, MIRZAEI H, *et al.* Novel antigens for targeted radioimmunotherapy in hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Cell Biochem*, 2023, 478(1): 23-37. DOI: 10.1007/s11010-022-04483-4.
- [22] 张瑞, 陈双, 骆婷婷, 等. Tim-3及其配体 Galectin-9在多发骨髓瘤患者Th1/Th2细胞失衡中的意义[J]. *中国实验血液学杂志*, 2023, 31(6): 1764-1770. DOI: 10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2023.06.025.
- [23] ZHANG R, CHEN S, LUO T T, *et al.* Activated Tim-3/Galectin-9 participated in the development of multiple myeloma by negatively regulating CD4 T cells[J]. *Hematology*, 2024, 29(1): 2288481[2024-05-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38108336/>. DOI: 10.1080/16078454.2023.2288481.
- [24] ROY D, GILMOUR C, PATNAIK S, *et al.* Combinatorial blockade for cancer immunotherapy: targeting emerging immune checkpoint receptors[J/OL]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1264327[2024-05-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10620683/>. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1264327.
- [25] LIU J F, WU L, YANG L L, *et al.* Blockade of TIM3 relieves immunosuppression through reducing regulatory T cells in head and neck cancer[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 44[2024-05-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5838931/>. DOI: 10.1186/s13046-018-0713-7.
- [26] MA Q, LIU J N, WU G L, *et al.* Co-expression of LAG3 and TIM3 identifies a potent Treg population that suppresses macrophage functions in colorectal cancer patients[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2018, 45(10): 1002-1009. DOI: 10.1111/1440-1681.12992.
- [27] ALEMOHAMMAD H, NAJAFZADEH B, ASADZADEH Z, *et al.* The importance of immune checkpoints in immune monitoring: a future paradigm shift in the treatment of cancer[J/OL]. *Biomedecine Pharmacother*, 2022, 146: 112516[2024-05-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34906767/>. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112516.
- [28] TAN S Y, XU Y, WANG Z H, *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. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-2332.
- [29] CHEN Z Y, HUANG J X, KWAK-KIM J, *et al.* Immune checkpoint inhibitors and reproductive failures[J/OL]. *J Reprod Immunol*, 2023, 156: 103799[2024-05-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36724630/>. DOI: 10.1016/j.jri.2023.103799.
- [30] YADAV R, HAKOBYAN N, WANG J C. Role of next generation immune checkpoint inhibitor (ICI) therapy in Philadelphia negative classic myeloproliferative neoplasm (MPN): review of the literature[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(15): 12502[2024-05-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10420159/>. DOI: 10.3390/ijms241512502.
- [31] HU Q, WU G J, WANG R T, *et al.* Cutting edges and therapeutic opportunities on tumor-associated macrophages in lung cancer[J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1007812[2024-05-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36439090/>. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1007812.
- [32] ZHANG Y T, ZHANG W. Tim-3 regulates the ability of macrophages to counter lipopolysaccharide-induced pulmonary epithelial barrier dysfunction via the PI3K/Akt pathway in epithelial cells[J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(1): 534-542. DOI: 10.3892/mmr.2020.11109.
- [33] DIXON K O, LAHORE G F, KUCHROO V K. Beyond T cell exhaustion: TIM-3 regulation of myeloid cells[J/OL]. *Sci Immunol*, 2024, 9(93): eadf2223[2024-05-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38457514/>. DOI: 10.1126/sciimmunol.adf2223.
- [34] LI X M, LU H M, GU Y Z, *et al.* Tim-3 suppresses the killing effect of Vγ9Vδ2 T cells on colon cancer cells by reducing perforin and granzyme B expression[J/OL]. *Exp Cell Res*, 2020, 386(1): 111719[2024-05-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31726050/>. DOI: 10.1016/j.yexcr.2019.111719.
- [35] ZHANG W, ZHANG Y T, HE Y X, *et al.* Lipopolysaccharide mediates time-dependent macrophage M1/M2 polarization through the Tim-3/Galectin-9 signalling pathway[J]. *Exp Cell Res*, 2019,

- 376(2): 124-132. DOI: 10.1016/j.yexcr.2019.02.007.
- [36] ZHANG M, LIU C, LI Y, *et al.* Galectin-9 in cancer therapy: from immune checkpoint ligand to promising therapeutic target[J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 1332205[2024-05-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10803597/>. DOI: 10.3389/fcell.2023.1332205.
- [37] SUN Y, ZHOU X, LUCAS E, *et al.* Expression of B7-H3 and TIM-3 in gastric-type endocervical adenocarcinoma: prevalence, association with PD-L1 expression, and prognostic significance[J/OL]. *J Pathol Clin Res*, 2024, 10(1): e345[2024-05-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10766062/>. DOI: 10.1002/cjp2.345.
- [38] AUSEJO-MAULEON I, LABIANO S, DE LA NAVA D, *et al.* TIM-3 blockade in diffuse intrinsic pontine glioma models promotes tumor regression and antitumor immune memory[J/OL]. *Cancer Cell*, 2023, 41(11): 1911-1926.e8[2024-05-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10644900/>. DOI: 10.1016/j.ccell.2023.09.001.
- [39] ADHIKARY S, PATHAK S, PALANI V, *et al.* Current technologies and future perspectives in immunotherapy towards a clinical oncology approach[J/OL]. *Biomedicines*, 2024, 12(1): 217[2024-05-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10813720/>. DOI: 10.3390/biomedicines12010217.
- [40] ZHANG C L, WANG L M, XU C G, *et al.* Resistance mechanisms of immune checkpoint inhibition in lymphoma: focusing on the tumor microenvironment[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1079924[2024-05-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10027765/>. DOI: 10.3389/fphar.2023.1079924.
- [41] GENG Q H, JIAO P F. Anti-PD-L1-based bispecific antibodies targeting co-inhibitory and co-stimulatory molecules for cancer immunotherapy[J/OL]. *Molecules*, 2024, 29(2): 454[2024-05-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38257366/>. DOI: 10.3390/molecules29020454.
- [42] CHEN X, WU W C, WEI W W, *et al.* Immune checkpoint inhibitors in peripheral T-cell lymphoma[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 869488[2024-05-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35559250/>. DOI: 10.3389/fphar.2022.869488.
- [43] SAUER N, JANICKA N, SZLASA W, *et al.* TIM-3 as a promising target for cancer immunotherapy in a wide range of tumors[J/OL]. *Cancer Immunol Immunother*, 2023, 72(11): 3405-3425[2024-05-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10576709/>. DOI: 10.1007/s00262-023-03516-1.
- [44] BAILLY C. Contribution of the TIM-3/Gal-9 immune checkpoint to tropical parasitic diseases[J/OL]. *Acta Trop*, 2023, 238: 106792[2024-05-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36509129/>. DOI: 10.1016/j.actatropica.2022.106792.
- [45] SHAPOURIAN H, GHANADIAN M, ESKANDARI N, *et al.* TIM-3/Galectin-9 interaction and glutamine metabolism in AML cell lines, HL-60 and THP-1[J/OL]. *BMC Cancer*, 2024, 24(1): 125[2024-05-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10809689/>. DOI: 10.1186/s12885-024-11898-3.
- [46] DIXON K O, TABAKA M, SCHRAMM M A, *et al.* TIM-3 restrains anti-tumour immunity by regulating inflammasome activation[J/OL]. *Nature*, 2021, 595(7865): 101-106[2024-05-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8627694/>. DOI: 10.1038/s41586-021-03626-9.
- [47] ZEIDAN A M, GIAGOUNIDIS A, SEKERES M A, *et al.* STIMULUS-MDS2 design and rationale: a phase III trial with the anti-TIM-3 sabatolimab (MBG453)+azacitidine in higher risk MDS and CMML-2[J]. *Future Oncol*, 2023, 19(9): 631-642. DOI: 10.2217/fon-2022-1237.
- [48] MOHSENZADEGAN M, NOWROOZI M R, FOTOVVAT A, *et al.* The prospect of targeting T cell immunoglobulin and mucin-domain containing-3 in renal cell carcinoma immunotherapy[J/OL]. *Scand J Immunol*, 2022, 96(3): e13197[2024-05-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35700044/>. DOI: 10.1111/sji.13197.
- [49] MA S Y, TIAN Y, PENG J L, *et al.* Identification of a small-molecule Tim-3 inhibitor to potentiate T cell-mediated antitumor immunotherapy in preclinical mouse models[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2023, 15(722): eadg6752[2024-05-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37967204/>. DOI: 10.1126/scitranslmed.adg6752.
- [50] KHAN A N, ASIJA S, PENDHARI J, *et al.* CAR-T cell therapy in hematological malignancies: where are we now and where are we heading for?[J]. *Eur J Haematol*, 2024, 112(1): 6-18. DOI: 10.1111/ejh.14076.
- [51] AL SHAHRANI M, GAHTANI R M, MAKKAWI M. C-5401331 identified as a novel T-cell immunoglobulin and mucin domain-containing protein 3 (Tim-3) inhibitor to control acute myeloid leukemia (AML) cell proliferation[J/OL]. *Med Oncol*, 2024, 41(3): 63[2024-05-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38265498/>. DOI: 10.1007/s12032-023-02296-z.
- [52] MESTIRI S, EL-ELLA D M A, FERNANDES Q, *et al.* The dynamic role of immune checkpoint molecules in diagnosis, prognosis, and treatment of head and neck cancers[J/OL]. *Biomedecine Pharmacother*, 2024, 171: 116095[2024-05-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38183744/>. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.116095.
- [53] ZHAO M, WANG L X, WANG X Y, *et al.* Non-neoplastic cells as prognostic biomarkers in diffuse large B-cell lymphoma: a system review and meta-analysis[J/OL]. *Tumori*, 2024: 3008916231221636[2024-05-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38183180/>. DOI: 10.1177/03008916231221636.
- [54] YAP T A, PARKES E E, PENG W Y, *et al.* Development of immunotherapy combination strategies in cancer[J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(6): 1368-1397. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-1209.

[收稿日期] 2024-05-08

[修回日期] 2024-09-09

[本文编辑] 党瑞山