

**M/S : médecine sciences**



# **Nouveaux acteurs de l'immunité innée : les récepteurs TREM** **TREM, new receptors mediating innate immunity**

Sébastien Gibot

Volume 20, Number 5, mai 2004

URI: <https://id.erudit.org/iderudit/008409ar>

[See table of contents](#)

Publisher(s)

SRMS: Société de la revue médecine/sciences  
Éditions EDK

ISSN

0767-0974 (print)  
1958-5381 (digital)

[Explore this journal](#)

Cite this article

Gibot, S. (2004). Nouveaux acteurs de l'immunité innée : les récepteurs TREM.  
*M/S : médecine sciences*, 20(5), 503–505.

Tous droits réservés © M/S : médecine sciences, 2004

This document is protected by copyright law. Use of the services of Érudit (including reproduction) is subject to its terms and conditions, which can be viewed online.

<https://apropos.erudit.org/en/users/policy-on-use/>

**Érudit**

This article is disseminated and preserved by Érudit.

Érudit is a non-profit inter-university consortium of the Université de Montréal, Université Laval, and the Université du Québec à Montréal. Its mission is to promote and disseminate research.

<https://www.erudit.org/en/>



## Nouveaux acteurs de l'immunité innée : les récepteurs TREM

Sébastien Gibot

> Les cellules effectrices de l'immunité innée (cellules présentatrices d'antigènes, cellules *natural killer* [NK], polynucléaires neutrophiles) ont pour mission de détecter et d'écartier le danger dû à un pathogène avant que les effecteurs de l'immunité adaptative n'aient eu le temps de répondre spécifiquement. Cette mission est remplie par plusieurs familles de couples ligands-récepteurs, parmi lesquels les PRR (*pattern recognition receptor*), qui regroupent les récepteurs Toll-like (TLR). Ces PRR reconnaissent des motifs moléculaires exprimés

par de nombreux agents infectieux, ou *pathogen-associated molecular patterns* (PAMP). Ainsi, les macrophages et les cellules dendritiques reconnaissent ces PAMP comme des structures «étrangères», et déclenchent une réponse de l'hôte sous forme de l'activation de l'expression de cytokines et de molécules de costimulation, précédant la réponse immunitaire adaptative. Ce sont donc des récepteurs activateurs.

Seconde catégorie, le récepteur du manose, les récepteurs *scavenger*, le récep-

teur du fragment Fc des immunoglobulines, ou les récepteurs du complément, sont plus spécialisés dans la phagocytose et l'élimination des agents susceptibles de déclen-

cher une réponse inflammatoire.

Troisième catégorie, des récepteurs appartenant à la superfamille des immunoglobulines (Ig-SF), et à celle des lectines, capables de reconnaître des molécules endogènes ubiquitaires comme l'acide sialique, les molécules du CMH-I, CD47, CD200, sont aussi exprimés par les cellules de l'immunité innée. Ce sont des récepteurs «inhibiteurs», dont le domaine intracytoplasmique contient des motifs inhibiteurs (ITIM, *immunoreceptor tyrosine based inhibition motif*) qui recrutent des phosphatases (ciblant les tyrosines) empêchant ainsi le développement de toute réponse inflammatoire. Aussi, à l'état basal, le système immunitaire inné reçoit-il en permanence des signaux *off*. Mais dès lors qu'un agent infectieux est détecté, ces signaux *off* sont débordés par les signaux *on* induits par la mise en jeu des PRR.

Les gènes codant pour ces récepteurs inhibiteurs sont groupés dans des régions géniques qui comprennent également des gènes codant pour des isoformes activateurs de ces récepteurs. Ces dernières sont dépourvues de domaine de signalisation et doivent donc s'associer à des protéines adaptatrices (dont DAP12) contenant des motifs activateurs (ITAM, *immunoreceptor tyrosine based activation motif*), pour recruter des protéines tyrosine kinases entraînant ainsi l'activation cellulaire.

Au sein de l'Ig-SF, la famille TREM (*triggering receptors expressed on myeloid cells*) comprend au moins deux récepteurs activateurs, TREM-1 et TREM-2, et un récepteur inhibiteur, TLT1 [1, 2] (Figure 1). TREM-1 et TREM-2 sont des glycopro-

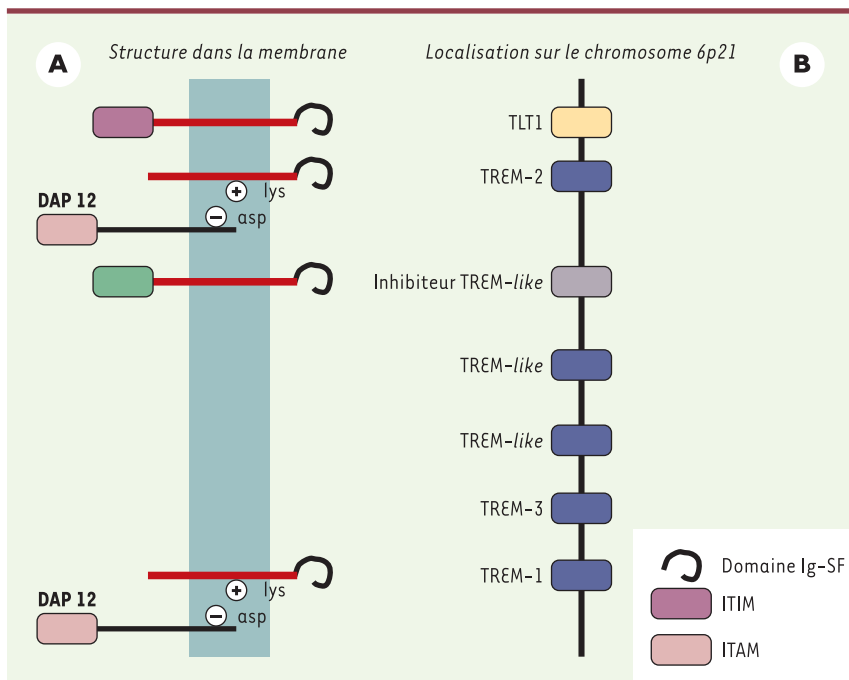


Figure 1. Organisation des protéines transmembranaires (A) et des gènes codant pour les molécules TREM sur le chromosome 6 humain (B). À gauche, les récepteurs TREM sont schématisés avec leurs adaptateurs : DAP-12 dans le cas de TREM-1 et TREM-2. TREM-3 est un pseudo-gène. À droite, le cluster de gènes sur le chromosome 6. Les gènes codant pour le complexe majeur d'histocompatibilité sont situés au-delà du gène codant pour *TLT-1*.

téines transmembranaires composées d'un unique domaine extramembranaire de type Ig, d'une région transmembranaire possédant un résidu chargé de type lysine, et d'une courte portion intracytoplasmique. L'engagement des TREM, une fois ceux-ci associés à DAP12, conduit à la mise en jeu de plusieurs voies de signalisation (impliquant ZAP-70 et Syk) induisant la mobilisation des réserves calciques et l'activation de complexes transcriptionnels (Figure 2). TREM-1 joue un rôle dans la réponse inflammatoire, alors que TREM-2 est impliqué dans la régulation des cellules dendritiques, des ostéoclastes et de la microglie. Un transcrite variant de TREM, issu d'un épissage alternatif, a été détecté (*TREM-1sv*) [3]. Cet ARNm variant, s'il est traduit, coderait pour une protéine ne possédant ni domaine transmembranaire ni domaine cytoplasmique et qui pourrait, si elle était effectivement sécrétée, moduler l'activation de TREM-1 et se comporter, en quelque sorte, comme un leurre. La région génique codant pour TREM comprend également un gène codant pour un récepteur inhibiteur (*TLTI*), le produit de ce gène contenant un motif ITIM dans son domaine cytoplasmique [4].

### TREM-1 : pédale d'accélération de la réponse inflammatoire ?

TREM-1 est exprimé à la surface des polynucléaires neutrophiles, des macrophages et des monocytes matures [5]. L'engagement de TREM-1 induit la production de cytokines, de chimiokines et la dégranulation des neutrophiles. Lorsque TREM-1 est activé en présence d'un ligand des TLR (*Toll-like receptor*), une nette surproduction de cytokines (TNF $\alpha$  et IL-1 $\alpha$ ) est induite. Parallèlement, l'engagement des TLR induit une surexpression de TREM-1 membranaire [1], ainsi que la sécrétion d'une forme soluble de ce récepteur (sTREM-1) [6]. Tout cela plaide en faveur d'une coopération étroite entre TLR et TREM-1 dans la genèse de la réponse inflammatoire avec, à l'évidence, une majoration de cette réponse en cas

d'engagement de TREM-1. Ce rôle crucial d'amplificateur que joue TREM-1 a été confirmé *in vivo*: dans un modèle de choc septique léthal chez la souris, le blocage de TREM-1 protégeait partiellement l'animal du décès [5] (→). Nous avons pu montrer que l'administration d'un peptide mimant une partie du domaine extracellulaire de TREM-1 conférait une protection significative dans un modèle de péritonite chez la souris [6]. La réponse inflammatoire était largement modulée, mais, point fondamental, n'était pas totalement inhibée. En servant de leurre au ligand naturel - qui n'est toujours pas identifié - de la forme membranaire de TREM-1, la forme soluble pourrait donc atténuer la tempête inflammatoire induite par l'infection. Notre observation, au cours du choc septique chez l'homme, que plus les concentrations de sTREM-1 étaient élevées, meilleur était le pronostic, est en faveur de cette hypothèse [6].

### sTREM-1 : outil diagnostique ?

L'expression de TREM-1 est très augmentée en présence de bactéries comme *Pseudomonas aeruginosa* ou *Staphylo-*

*coccus aureus*, que ce soit en culture cellulaire, dans le liquide de lavage péritonéal ou les fragments tissulaires provenant de patients infectés. En revanche, TREM-1 n'est pas augmenté dans les échantillons de patients souffrant de maladies inflammatoires qui ne sont pas d'origine infectieuse, ce qui souligne que TREM-1 est impliqué spécifiquement lors d'une infection [5]. Cette sélectivité nous a incité à évaluer l'importance diagnostique d'une mesure des concentrations plasmatiques de sTREM-1 chez 76 patients consécutifs admis en réanimation avec un tableau clinique de réponse inflammatoire systémique et une suspicion d'infection. La concentration de sTREM-1 s'est révélée être le marqueur biologique le plus fiable pour porter le diagnostic d'infection, puisque sa sensibilité était de 96% et sa spécificité de 89% [7]. Dans le même ordre d'idée, la présence de sTREM-1 dans le liquide broncho-alvéolaire des patients sous ventilation mécanique apparaît être un bon indicateur de l'existence d'une pneumopathie bactérienne. En effet, chez 148 patients sous ventilation mécanique pour lesquels un diagnostic de pneumopathie bactérienne était suspecté, la concentration de sTREM-1 dans le liquide

(→) m/s  
2001, n° 6-7,  
p. 790

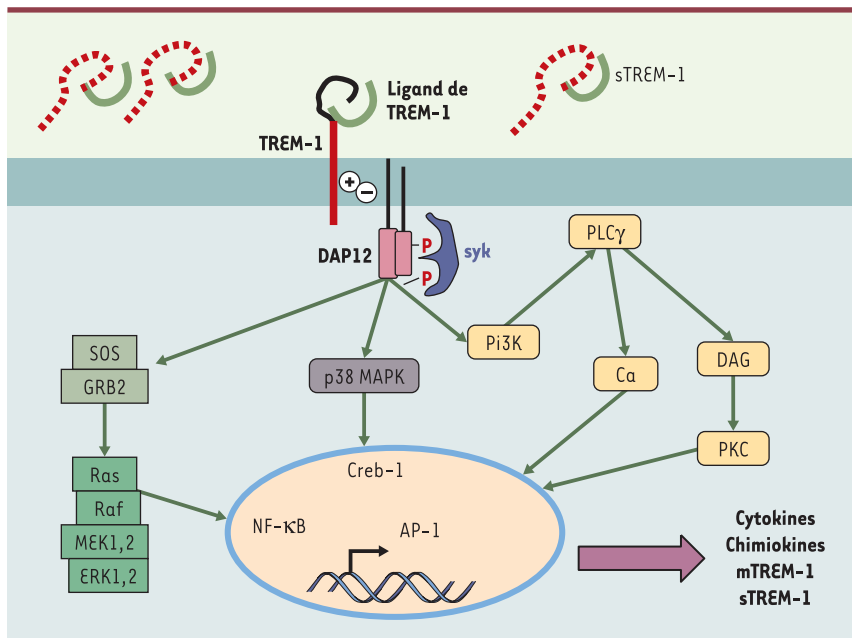


Figure 2. Voies de signalisation de TREM-1.



broncho-alvéolaire était le facteur prédictif d'infection pulmonaire le plus fort avec un *odds ratio* de 41,5 [8].

L'importance du rôle des TREM commence juste à être connue et de nombreuses questions restent pour l'heure sans réponse: quel est/sont le/les ligands naturels de ces récepteurs? La modulation de TREM-1 peut-elle avoir des implications cliniques, notamment au cours d'une infection générale? Quelle est la fonction du récepteur inhibiteur TLT-1? L'analyse de la région génomique codant pour TREM prédit la présence de plusieurs autres gènes (ou

pseudogènes) de type TREM: quelle est leur signification? Nul doute que de nombreux travaux à venir permettront de résoudre ces questions. ♦

### TREM, new receptors mediating innate immunity

#### RÉFÉRENCES

1. Bouchon A, Dietrich J, Colonna M. Inflammatory responses can be triggered by TREM-1, a novel receptor expressed on neutrophils and monocytes. *J Immunol* 2000; 164: 4991-5.
2. Colonna, M. TREMs in the immune system and beyond. *Nat Rev Immunol* 2003; 6: 445-53.
3. Gingras MC, Lapillonne H, Margolin JF. TREM-1, MDL-1, and DAP12 expression is associated with a mature stage of myeloid development. *Mol Immunol* 2002; 38: 817-24.
4. Washington AV, Quigley L, McVicar DW. Initial characterization of TREM-like transcript (TLT)-1: a putative inhibitory receptor within the TREM cluster. *Blood* 2002; 100: 3822-4.
5. Bouchon A, Facchetti F, Weigand MA, Colonna M. TREM-1 amplifies inflammation and is a crucial mediator of septic shock. *Nature* 2001; 230: 1103-7.
6. Gibot S, Kolopp-Sarda MN, Béné MC, et al. A soluble form of Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 modulates inflammatory responses in human and murine sepsis. *ATS* 2004; abstract 1477.
7. Gibot S, Kolopp-Sarda MN, Béné MC, et al. Diagnostic value of plasmatic levels of the soluble form of Triggering receptor expressed on myeloid cells (TREM)-1 in critically ill patients with suspected sepsis. *ATS* 2004; abstract 959.
8. Gibot S, Cravoisy A, Levy B, et al. Rapid detection of the soluble form of triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia. *N Engl J Med* 2004; 350: 451-8.

## NOUVELLE

### ZAP-70, une kinase indispensable à l'activation des lymphocytes T, impliquée dans l'auto-immunité

Claire Hivroz

Inserm U.520, Institut Curie,  
Section Recherche,  
26, rue d'Ulm, 75248 Paris  
Cedex 05, France.  
[claire.hivroz@curie.fr](mailto:claire.hivroz@curie.fr)

> En 1994, le groupe de C. Roifman décrivait le premier déficit immunitaire héréditaire affectant les lymphocytes T et dû à une mutation dans un gène codant pour la tyrosine kinase Zap-70, responsable de l'absence d'expression de la protéine [1]. Depuis, plusieurs patients porteurs de telles mutations du gène *ZAP-70* ont été décrits dans la littérature; ces patients n'ont pas de lymphocytes T cytotoxiques CD8<sup>+</sup> circulants et leurs lymphocytes T CD4<sup>+</sup> ne sont pas fonctionnels. L'étude de ces déficits immunitaires a permis de mettre en évidence, chez l'homme, le rôle crucial de la tyrosine kinase Zap-70 dans la fonction des lymphocytes T [2, 3] (Figure 1). La description de ce déficit immunitaire humain a précédé la construction de souris invalidées pour le gène *ZAP-70*, souris dont le phénotype diffère de celui

des patients porteurs d'une mutation de ce gène, puisqu'elles n'ont ni lymphocytes T CD4<sup>+</sup> ni lymphocytes T CD8<sup>+</sup> en périphérie. La kinase Zap-70 s'associe normalement au récepteur T pour l'antigène (TCR) et propage, grâce à son activité enzymatique, les signaux induits après reconnaissance de son ligand spécifique par le TCR [3] (Figure 1). Récemment, un groupe Japonais a mis en évidence une mutation ponctuelle spontanée du gène *Zap-70* dans une souche de souris, SKG, présentant une arthrite rhumatoïde très comparable à la polyarthrite rhumatoïde humaine [4]. Dans cette souche de souris, contrairement à ce que l'on observe dans les souris *Zap-70*<sup>-/-</sup>, les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> et CD8<sup>+</sup> sont présents en périphérie [5]. Cette mutation ponctuelle qui vient d'être décrite n'affecte pas l'expression

de Zap-70 mais affecte son association au TCR, perturbant en aval la signalisation induite par ce récepteur activé. Dans ces souris, la sélection positive et négative des lymphocytes T ne se fait pas correctement. Les auteurs proposent l'explication suivante: en partant de l'hypothèse selon laquelle les sélections positive et négative nécessitent un certain niveau de signalisation par le TCR, niveau qui n'est pas atteint dans les thymocytes de la souris mutante, les lymphocytes T finalement sélectionnés seront ceux qui présentent la plus forte avidité pour les ligands qu'ils rencontrent lors de leur sélection, c'est-à-dire les peptides du soi associés aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité. Ainsi seront sélectionnés des clones T autoréactifs, qui, dans une souris « sauvage » auraient été sélectionnés.