



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-

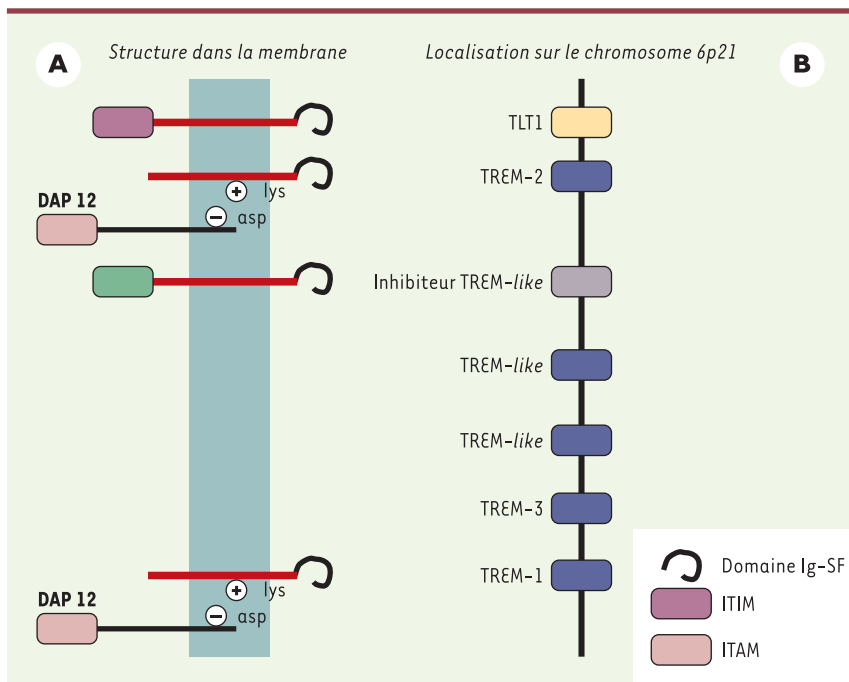


Figure 1. Organisation des protéines transmembranaires (A) et des gènes codant pour les molécules TREM sur le chromosome 6 humain (B). À gauche, les récepteurs TREM sont schématisés avec leurs adaptateurs : DAP-12 dans le cas de TREM-1 et TREM-2. TREM-3 est un pseudo-gène. À droite, le cluster de gènes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