

Nouvelles cibles thérapeutiques du sepsis — *Triggering receptor expressed on myeloid cells-1* : une nouvelle cible thérapeutique au cours des pathologies inflammatoires

Novel therapeutic targets in sepsis — *Triggering receptor expressed on myeloid cells-1*: a novel therapeutic target in inflammatory disease

M. Derive · F. Massin · S. Gibot

© SRLF et Springer-Verlag France 2011

Introduction

Les immunorécepteurs stimulateurs ont un rôle central dans la reconnaissance des antigènes étrangers et des pathogènes par le système immunitaire [1]. Des exemples typiques de ces immunorécepteurs sont les *B cell receptor* (BCR) et *T cell receptor* (TCR), structures utilisées par les cellules B et T pour discriminer le soi du non-soi. Ces immunorécepteurs sont composés de sites de liaison à un/des ligand(s) et sont associés à des protéines adaptatrices transmembranaires. Le domaine cytoplasmique des protéines adaptatrices contient un motif de type *immunoreceptor tyrosine-based activation* (ITAM) portant la séquence consensus YxxL/Ix₆₋₈YxxL/I (x représentant un acide aminé [aa]). Parmi ces protéines adaptatrices l'on retrouve les protéines CD3 ζ , FcR γ et DAP12 (*DNA activating protein 12*, également appelée Karap) [1]. Plusieurs récepteurs activateurs de type immunoglobuline (Ig) ont été caractérisés : *paired Ig receptors* [2], NKp44 [3] et la famille SHPS-1 [4]. Récemment, une nouvelle famille de récepteurs exprimés sur les cellules myéloïdes a été décrite : la famille des *triggering receptor expressed on myeloid cells* (TREM) [5,6]. Les isoformes des TREMs partagent peu d'homologie

de séquence entre eux ou avec d'autres membres de la super-famille des Ig et sont remarquables par l'unicité de leur domaine *Ig-like*. Cinq gènes codant pour TREM ont été identifiés, dont quatre générant une glycoprotéine transmembranaire de type I fonctionnelle [7]. Les gènes codant pour TREM sont clustérisés chez l'homme sur le chromosome 6 (chromosome 17 chez la souris). Tous les récepteurs de type TREM s'associent à l'adaptateur DAP12 [5–8].

Au sein de la famille TREM, TREM-1 a été identifié, tant chez l'homme que chez la souris à la surface des neutrophiles et des monocytes matures. Son expression par ces cellules effectrices est majorée dans les fluides biologiques et les tissus infectés par des germes à Gram positif, négatif ou bien des levures [9,10]. En revanche, l'expression de TREM-1 ne semble pas majorée au cours de certaines pathologies inflammatoires non infectieuses telles que le psoriasis, la rectocolite ulcéronécrosante, ou les vascularites médiées par les complexes immuns [9]. Chez la souris, l'engagement de TREM-1 à l'aide d'un anticorps monoclonal agoniste stimule la production de cytokines pro-inflammatoires et de chémokines [5,11] telles que l'interleukine-8 (IL-8), monocyte *chemoattractant proteins 1 and 3* (MCP-1&3), et *macrophage inflammatory protein 1 α* (MIP-1 α), et entraîne une dégranulation rapide des neutrophiles ainsi qu'un *burst* oxydatif [12]. L'activation de TREM-1 en présence de ligands pour le *Toll-like receptor 2* (TLR2) ou le TLR4 amplifie la production de cytokines pro-inflammatoires (*tumor necrosis factor alpha* [TNF- α], IL-1 β , *granulocyte-macrophage colony stimulating factor*), et inhibe celle de l'IL-10 [11]. Par ailleurs, l'activation de ces TLRs elle-même majore l'expression de TREM-1 [5]. Aussi, TREM-1 et TLRs semblent-ils coopérer dans la genèse de la réponse inflammatoire.

Le rôle de TREM-1 en tant qu'amplificateur de la réponse inflammatoire a été confirmé dans des modèles de choc septique chez la souris : le blocage de la signalisation via TREM-1 protégeait en partie les animaux du décès

M. Derive (✉) · S. Gibot
Groupe Choc, contrat Avenir Inserm,
Faculté de Médecine,
9 avenue de la Forêt de Haye,
54500 Vandoeuvre-lès-Nancy, France
e-mail : marc_derive@yahoo.fr

F. Massin
Laboratoire d'immunologie, hôpital Brabois, CHU de Nancy,
54500 Vandoeuvre-lès-Nancy, France

S. Gibot
Service de réanimation médicale, hôpital central, 29,
avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny,
F-54035 Nancy cedex, France

[9,13]. Aussi, bien in vitro qu'in vivo, des peptides synthétiques inhibiteurs mimant une courte portion de TREM-1 très conservée au sein des espèces atténuent la production de cytokines par les monocytes humains et protègent les animaux septiques du décès [14]. Ces peptides sont d'ailleurs efficaces, tant en prévenant qu'en bloquant les effets délétères des cytokines pro-inflammatoires [13].

L'implication de TREM-1 au cours des pathologies inflammatoires, tant aiguës que chroniques commence à mieux être appréhendée. Nous discuterons ici des promesses thérapeutiques offertes par la modulation de TREM-1.

TREM-1 : structure et fonction

Chez l'homme, TREM-1 (hTREM-1) consiste en une région extracellulaire de 194 aa, une région transmembranaire de 29 aa et une courte portion intracytoplasmique de cinq aa. Le domaine extracellulaire de type Ig contient le motif DxGxYxC qui correspond à un domaine Ig de type V. Cette portion est connectée à la région transmembranaire par un fragment de 60 aa qui comporte trois sites de N-glycosylation. La partie transmembranaire contient un résidu Lys qui s'associe à un résidu Asp appartenant à DAP12 : c'est ainsi qu'est formé le partenariat entre TREM-1 et sa protéine adaptatrice [5,14]. L'activation de TREM-1 induit une signalisation qui implique ZAP70 (*ζ-chain-associated protein 70*) et SYK *spleen tyrosine kinase*, puis un recrutement et une phosphorylation des résidus tyrosine d'autres molécules adaptatrices telles que GRB2 *growth factor receptor binding protein 2*, une activation de PI3K (phosphatidylinositol 3-kinase), PLC- γ (phospholipase C- γ), ERK-1,-2 *extracellular-signal-regulated kinase*, p38 MAPK p38 *mitogen-associated protein kinase*, Akt *serine/threonine kinase*, STAT5 *signal transducer and activator of transcription 5* [15–19] et de l'assemblage du complexe CARD9-MALT1-BCL10 [20,21].

La mise en jeu de ces voies de signalisation conduit à une mobilisation calcique intracellulaire, à un réarrangement du cytosquelette et à l'activation de facteurs transcriptionnels tels que NF- κ B. Tout cela résulte finalement en une production de métalloprotéases [22], de cytokines pro-inflammatoires et de chémokines [11–13,16,23], dont MCP-1, MIP1- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , et d'une dégranulation des neutrophiles [12,21].

Il est à noter que même si les analyses cristallographiques [24,25] prédisent les sites de reconnaissance d'un ligand (boucles de type *complementary determining regions* [CDR] de manière similaire à TCR, CD8 ou CTLA-4), celui-ci demeure toujours inconnu.

L'engagement des récepteurs de type NOD (NLRs) et de certains TLRs induit une up-régulation de TREM-1 et son exposition à la membrane [5,26–28]. La régulation de

TREM-1 par ces récepteurs est indépendante de MyD88, mais sous le contrôle de TRIF [29] et implique les facteurs transcriptionnels NF- κ B (p65), PU.1 et AP1 [30]. La coactivation TLR/NOD-TREM-1 résulte en une production de cytokines bien supérieure à la somme des réponses individuelles médiées par l'engagement de ces récepteurs pris isolément [9]. Il est à souligner que l'engagement isolé de TREM-1 ne conduit pas au développement d'une réponse inflammatoire soutenue. Le *silencing* de TREM-1 au niveau de cellules myéloïdes stimulées par du LPS est responsable d'une diminution d'expression de plusieurs médiateurs clés de la cascade de signalisation de TLR-4 [23]. En fait, la fonction de TREM-1 est de moduler plutôt que d'initier/d'activer la réponse inflammatoire et ces données suggèrent une coopération entre TREM-1 et ces autres *pattern recognition receptors* (PRRs).

Aux côtés d'une forme membranaire, un fragment soluble de TREM-1 est libéré par clivage du domaine extracellulaire [31]. Cette forme soluble agit comme un leurre pour le ligand naturel de TREM-1 qui existe également sous forme soluble, au moins chez les patients septiques [32], et s'oppose ainsi à l'activation de TREM-1 [9,17]. Afin de contrecarrer le développement d'une réponse inflammatoire excessive, d'autres mécanismes existent qui impliquent d'autres membres de la famille TREM. Par exemple, Hamerman et al. ont montré que d'autres récepteurs couplés à DAP12 régulaient négativement la signalisation via les TLRs [33]. L'un de ces récepteurs pourrait être TREM-2 [34].

Ces données suggèrent ainsi que les cellules immunes sont capables d'intégrer la somme de différents signaux par des récepteurs tels que TREM-1 et TREM-2, afin d'initier une réponse inflammatoire équilibrée.

TREM-1 apparaît également impliqué dans le dialogue plaquette/neutrophile. En effet, un ligand pour TREM-1 est exprimé de façon constitutive sur les plaquettes et les mégacaryocytes [17]. Si ce ligand plaquettaire de TREM-1 n'est pas responsable de la formation des complexes plaquette/neutrophile, l'interaction avec TREM-1 exprimé sur le neutrophile conduit à l'activation de ce dernier.

Considérant le rôle de TREM-1 dans l'amplification de la réponse inflammatoire, il est tentant de vouloir en moduler l'activation au cours de pathologies impliquant une inflammation excessive.

Comment moduler l'activation de TREM-1

Même si les analyses cristallographiques [24,25] prédisent les sites de reconnaissance d'un ligand pour TREM-1 (boucles de type CDR de manière similaire à TCR, CD8 ou CTLA-4), celui-ci demeure toujours inconnu.

Nous avons synthétisé plusieurs peptides dérivés de TREM-1 et remplissant les conditions suivantes :

- homologie importante entre les séquences humaines et murines et nulle avec TREM-2 (séquence de TREM-1 dans GenBank/EMBL/DDBJ accession n° XM217336, AF287008 et AF241219) ;
- peptides comprenant les CDRs de TREM-1. Différents peptides, dont LP17, interagissaient directement avec le ligand de TREM-1 [35] et étaient capables de bloquer ainsi la fixation de ce ligand sur TREM-1 et donc l'activation de ce dernier.

Ces données nous ont conduits à chercher si le ligand de TREM-1 pouvait être exprimé à la surface des cellules myéloïdes. Cinq heures après la réalisation d'une péritonite chez la souris, nous avons ainsi retrouvé une forte expression du ligand de TREM-1 à la surface des neutrophiles péritonéaux, alors que les neutrophiles isolés du péritoine d'animaux témoins (chirurgie sans perforation caecale) n'en exprimaient pas. Ces données suggèrent une expression sélective de ligand de TREM-1 au cours de l'infection. Par ailleurs, la cinétique d'expression du ligand de TREM-1 était différée à la surface des neutrophiles circulants reflétant soit une recirculation des neutrophiles à partir du péritoine, soit une bactériémie retardée. Un autre mécanisme par lequel des peptides dérivés de TREM-1 pourraient exercer leur action a été suggéré par Hammerman et al. [33]. Ces auteurs ont en effet montré que les macrophages déficients pour DAP12 produisaient de fortes concentrations de cytokines en réponse à différents stimuli microbiens. Par ailleurs, les souris ko pour DAP12 étaient rendues très susceptibles à l'endotoxine, tout en étant résistantes à une infection par *Listeria monocytogenes*. Ces données sont en faveur de l'existence de récepteurs associés à DAP12 qui régulent négativement la signalisation via certains TLRs. L'un de ces récepteurs pourrait être spécifique de sTREM-1 (et donc reconnaître également certains peptides dérivés) puisque la plupart des récepteurs couplés à DAP12 possèdent également un récepteur inhibiteur relié [33].

Effets de la modulation de TREM-1 au cours de certaines pathologies inflammatoires

Maladies inflammatoires aiguës

Sepsis

L'implication de TREM-1 dans l'amplification de la réponse immune de l'hôte en réponse à une agression microbienne a été décrite pour la première fois par Bouchon et al. [5,9] : les tissus infectés étaient infiltrés par des neutrophiles et des macrophages exprimant fortement TREM-1. In vitro, les

neutrophiles et les monocytes stimulés par du LPS et un α TREM-1 (anticorps monoclonal dirigé contre TREM-1 et servant d'agoniste spécifique), étaient suractivés en comparaison avec l'activation médiée par le LPS seul. Finalement, le blocage de TREM-1 par une protéine chimérique composé d'un fragment Fc et du domaine extracellulaire de TREM-1 (mTREM-1/IgG1) protégeait les souris septiques du décès [9].

L'administration de LP17 — un antagoniste peptidique de TREM-1 — à des souris septiques était associée à une diminution des concentrations plasmatiques de plusieurs cytokines pro-inflammatoires. Les animaux traités par LP17 étaient également protégés de la dysfonction d'organe [36], de la défaillance hémodynamique [35] et du décès. Par ailleurs, des données non publiées issues du laboratoire confirment que la modulation de TREM-1 s'associe à une amélioration significative de la fonction cardiaque au cours du sepsis polymicrobien.

De manière intéressante, alors que le *silencing* partiel de TREM-1 in vivo confère une protection similaire à celle observée par un traitement par LP17, un *silencing* plus complet est responsable d'une diminution de la clairance bactérienne et d'une diminution de la survie au cours du sepsis polymicrobien chez la souris [37]. En revanche, ce *silencing* complet protégeait du décès les souris endotoxiques : cela indique donc un rôle bénéfique de l'activation — à un certain degré — de TREM-1 dans la génération d'une réponse inflammatoire suffisante et nécessaire à l'éradication bactérienne.

Chez l'homme, les infections respiratoires basses sont l'étiologie principale du sepsis. Les concentrations de sTREM-1, mais également de TNF- α et d'IL-1 β , sont élevées dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire (LBA) des patients souffrant de pneumonie communautaire ou acquise sous ventilation mécanique ; le dosage de sTREM-1 pouvant même être intéressant en tant que biomarqueur diagnostique [38]. Les mécanismes pathologiques conduisant au développement d'une pneumonie sont de mieux en mieux connus avec notamment la compréhension de la mise en réseau complexe de médiateurs immuns, inflammatoires et hématologiques. Parmi ceux-ci, TREM-1 a à nouveau un rôle important. Non seulement les macrophages alvéolaires expriment de très forts niveaux de TREM-1 en cas d'infection, mais dans un modèle de pneumonie à *Pseudomonas aeruginosa* chez le rat, un traitement par LP17 était associé à une amélioration hémodynamique, une diminution de l'inflammation locale et systémique et à une diminution de l'activation de la coagulation. In fine, LP17 améliorait la survie [36].

En Asie du Sud-Est et en Australie, *Burkholderia pseudomallei* (un bacille à Gram négatif) est une cause importante de sepsis communautaire. Plus de la moitié de ces mélioiïdose (nom l'infection par ce germe) se présentent sous la

forme de pneumonie fréquemment associée à une dissémination bactérienne à distance.

Wiersinga et al. [39] ont montré qu'au cours de la mélioïdose l'expression de TREM-1 était up-régulée à la surface des monocytes et des neutrophiles. Une élévation des concentrations plasmatiques et alvéolaires de sTREM-1 était également présente. Les concentrations de sTREM-1 étaient plus élevées chez les patients non survivants que chez les survivants, suggérant ainsi un rôle de sTREM-1 en tant qu'outil pronostique au cours de cette infection. Des résultats similaires étaient obtenus dans un modèle murin de mélioïdose induite par l'instillation intratrachéale de *B. pseudomallei*. Dans ce modèle, LP17 réduisait la bactériémie et améliorait la survie [39].

Choc hémorragique (CH)

Le CH conduit à une production excessive de médiateurs inflammatoires, cytokines ou chémokines, qui jouent un rôle indéniable dans le développement de la défaillance multiviscérale [40–42]. De nombreuses études ont en effet montré que les leucocytes s'activaient précocement au cours du CH et étaient responsables de cette production accrue de cytokines, ainsi que des lésions tissulaires induites [43,44]. Par ailleurs, au moins chez le rat, une translocation bactérienne est retrouvée fréquemment et participe du développement de la défaillance d'organes [45]. Aussi, de nombreux composés visant à réduire la réponse inflammatoire associée au CH ont-ils été étudiés : les bons résultats expérimentaux obtenus supportent la responsabilité de la réponse inflammatoire dans le développement de la défaillance organique liée au CH [46–48]. Au cours d'un modèle de CH chez le rat, la modulation de TREM-1 par LP17 prévient la dysfonction cardiovasculaire, l'apparition de l'acidose lactique, minore la réponse inflammatoire, et finalement réduit la défaillance organique et améliore la survie [49].

Ischémie–reperfusion

L'ischémie mésentérique aiguë est une urgence médicochirurgicale responsable d'une mortalité de 60 à 90 % [50]. Alors que l'ischémie par elle-même n'entraîne que peu de dommages, la phase de reperfusion conduit au relargage systémique de nombreuses cytokines (TNF- α , IL-1 β et IL-6), à une activation leucocytaire et à une translocation bactérienne. Des données récentes suggèrent que ces phénomènes sont sous la dépendance d'une signalisation via TLR/MyD88 [51] et que l'inhibition de NF- κ B prévient la défaillance d'organes dans ce contexte [52]. Puisque TREM-1 agit en amplifiant la réponse déclenchée par l'activation de certains TLRs, nous avons voulu savoir quel pouvait être le bénéfice de sa modulation au cours de ce syndrome : dans un modèle d'ischémie–reperfusion

mésentérique chez le rat, l'administration de LP17 diminuait la réponse inflammatoire systémique, la lactatémie, la défaillance circulatoire, l'activation hépatique de NF- κ B, la translocation bactérienne et améliorait la survie [53]. Ces résultats ont récemment été corroborés par Pamuk et al. : l'inhibition de Syk, impliquée dans la voie de signalisation de TREM-1/DAP12, conférait une protection similaire à celle que nous observions avec LP17 [54].

Pancréatite

Au cours de la pancréatite aiguë (PA), les médiateurs humoraux synthétisés par les monocytes/macrophages et les neutrophiles aggravent l'inflammation et conduisent à l'agression d'organes distants. La mortalité associée à la PA reste élevée : 25 à 50 % [55,56]. Parmi les patients souffrant de PA, les concentrations plasmatiques de sTREM-1 sont supérieures chez les non-survivants que chez les survivants [55] ; la mesure de sTREM-1 pouvant être utile pour prédire le développement d'une dysfonction d'organe [57]. L'expression de TREM-1 à la surface des cellules myéloïdes est majorée et corrélée à la sévérité de la maladie [58]. Une telle up-régulation de l'expression de TREM-1 ainsi qu'une concentration plasmatique accrue de sTREM-1 ont été retrouvées au cours d'un modèle de PA chez le rat. Dans ce modèle, la déplétion des macrophages péritonéaux diminuait la concentration plasmatique de sTREM-1. Enfin, toujours dans ce modèle, Kamei et al. démontraient un effet salutaire de LP17 sur la défaillance d'organes [59].

Maladies inflammatoires chroniques (MIC)

MIC intestinales (MICI)

TREM-1 apparaît jouer un rôle important au cours des MICI [60,61]. L'expression de TREM-1 à la surface des cellules myéloïdes des patients et des animaux souffrant de MIC est up-régulée et est corrélée à la sévérité de la maladie [60]. Le nombre de macrophages TREM-1⁺ au sein du tissu intestinal chez les patients présentant une MICI aiguë ou chronique est accru en comparaison de sujets témoins, chez lesquels TREM-1 est très peu présent sur les macrophages intestinaux. Cette expression aberrante de TREM-1 est responsable d'une production accrue de cytokines pro-inflammatoires et de chémokines [60]. Parallèlement, les concentrations plasmatiques de sTREM-1 sont élevées chez les patients présentant une MICI [61]. De manière attendue, un traitement par LP17 atténue l'inflammation digestive dans un modèle de colite chez l'animal [60]. De manière intéressante, l'injection retardée de LP17 était tout aussi efficace qu'une administration précoce.

Ces données plaident en faveur d'une manipulation thérapeutique de TREM-1 au cours de ces pathologies intestinales chroniques invalidantes.

Maladies rhumatismales

Des données récentes suggèrent que TREM-1 pourrait être également impliqué dans le développement et l'évolution de la polyarthrite rhumatoïde (PR), maladie inflammatoire auto-immune, et des arthrites septiques. En effet, les leucocytes infiltrant la synovie inflammatoire présentent de haut niveau d'expression de TREM-1 [62]. De plus, des concentrations élevées de sTREM-1 sont retrouvées dans le liquide synovial des patients présentant une PR ou une arthrite septique et sont corrélées à la présence de TNF- α et au nombre de leucocytes infiltrés. Les cellules exprimant TREM-1 sont d'origine myélomonocytaire et les synoviocytes n'expriment pas TREM-1 [63,64]. Les concentrations plasmatiques de sTREM-1 sont également plus élevées chez les patients souffrant de PR, que chez des sujets témoins [62]. In vitro, la stimulation du tissu synovial humain isolé de patients porteurs d'une PR (comprenant des synoviocytes, mais également l'infiltrat leucocytaire) par α TREM-1 s'associait à une forte production de cytokines (TNF- α , IL-8, IL-1 β , GM-CSF), par rapport à la production issue du tissu synovial de patients témoins. Ces données suggèrent ainsi un rôle de TREM-1 dans l'amplification de la réponse inflammatoire au cours de la PR et que la modulation de TREM-1 pourrait réduire cet excès d'inflammation au cours de cette pathologie.

Cela a été étayé au cours de l'arthrite expérimentale induite par le collagène de type II chez la souris : L'administration de la forme chimérique de TREM-1 ou de LP17 réduisait drastiquement, et ce, de manière dose-dépendante, les signes cliniques [64].

Enfin, une étude récente retrouvait également une up-régulation de TREM-1 sur les cellules circulantes de patients souffrant de spondylarthrite ankylosante [65].

Ainsi, aux côtés de son rôle important au cours des phénomènes inflammatoires aigus, TREM-1 s'avère impliqué dans de nombreuses pathologies inflammatoires chroniques.

Mucoviscidose

La mucoviscidose résulte d'une anomalie dans le gène codant le *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR) impliqué dans la régulation du flux de chlore au niveau des membranes cellulaires. Cela touche tous les *epithelia* exocrines et se traduit par une atteinte multiorganique (pancréas, sinus, foie, intestin). La mortalité est souvent le résultat d'infections pulmonaires à répétition et d'une inflammation persistante conduisant à une atteinte profonde de la fonction respiratoire [66]. Au cours de cette maladie, une dérégulation du système immunitaire autorisant le déve-

loppement d'une énorme colonisation microbienne des voies aériennes est pointée du doigt. TREM-1 est exprimé à faible niveau à la surface des macrophages alvéolaires résidants et des monocytes circulants chez les patients atteints de mucoviscidose. Ce phénomène s'associe à l'incapacité de générer une réponse inflammatoire appropriée [67,68], et à une altération des capacités de présentation antigénique. En fait, ces monocytes surexpriment PU.1, un facteur transcriptionnel qui s'oppose à l'*up-régulation* de TREM-1 induite par différents TLRs [30]. Ainsi, les macrophages résidants et les monocytes circulants sont-ils maintenus dans un état de tolérance au LPS en raison d'une répression de TREM-1 au cours de la mucoviscidose. Cette fois donc, c'est la restauration de l'expression de TREM-1 qui pourrait s'avérer utile en améliorant la réactivité via TLRs, cruciale pour l'éradication microbienne.

Cancer

Les cellules tumorales peuvent utiliser et pervertir le système immunitaire pour leur migration, invasion, angiogenèse, et finalement pour métastaser. Il est maintenant certain que la réponse inflammatoire observée au sein ou en périphérie de la tumeur peut influencer le développement de celle-ci. Par ailleurs, les cellules tumorales ont coopté certaines des molécules de signalisation du système immunitaire inné [69,70]. Des données cliniques ont montré qu'une mise en jeu accrue de l'immunité innée était un facteur important dans le devenir de la tumeur et que la manipulation de ce système pourrait être un outil thérapeutique prometteur [71]. Ho et al. [72] ont observé des concentrations élevées de sTREM-1 dans le liquide pleural de patients présentant une pleurésie maligne et que sTREM-1 était un facteur pronostique indépendant chez ces patients. Par ailleurs, l'expression de TREM-1 était fortement accrue à la surface des macrophages péricitomaux *tumor-associated* macrophages : TAMs, mais pas parmi les cellules tumorales elles-mêmes. La coculture de monocytes circulants avec des cellules tumorales pulmonaires conduit à une up-régulation d'expression monocytaire de TREM-1, tant au niveau génique que protéique. Finalement, l'engagement de TREM-1 via α TREM-1 facilite le processus métastatique, alors que le *silencing* de *TREM-1* au niveau des TAMs conduit à une perte des propriétés métastatiques. La manipulation thérapeutique de TREM-1 pourrait donc être intéressante au cours du cancer, au moins pulmonaire, en freinant la progression de la tumeur.

Conclusion

TREM-1 apparaît jouer un rôle de senseur pour différents signaux de danger extracellulaires tels que théorisés par Matzinger [73].

De très nombreuses études expérimentales ont maintenant démontré l'implication de TREM-1, que ce soit au cours de pathologies inflammatoires aiguës, chroniques, d'étiologie infectieuse ou non. Dans toutes ces études, la modulation de TREM-1 s'avérait bénéfique : l'avantage d'une telle stratégie, par rapport à d'autres approches, est que la modulation de TREM-1 ne s'accompagne jamais d'une inhibition complète de la réponse inflammatoire cruciale pour la clairance microbienne, le contrôle de la progression tumorale... Ainsi, des peptides tels que LP17 pourraient représenter une nouvelle classe d'agents anti-inflammatoires capables de moduler plutôt que d'inhiber l'inflammation au cours de nombreuses pathologies.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

- Diefenbach A, Raulet DH (2003) Innate immune recognition by stimulatory immunoreceptors. *Curr Opin Immunol* 15:37–44
- Kubagawa H, Burrows PD, Cooper MD (1997) A novel pair of immunoglobulin-like receptors expressed by B cells and myeloid cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 94:5261–6
- Cantoni C, Bottino C, Vitale M, et al (1999) NKp44, a triggering receptor involved in tumor cell lysis by activated human natural killer cells, is a novel member of the immunoglobulin superfamily. *J Exp Med* 189:787–96
- Dietrich J, Cella M, Seiffert M, et al (2000) Cutting edge: signal-regulatory protein $\beta 1$ is a DAP12-associated activating receptor expressed on myeloid cells. *J Immunol* 164:9–12
- Bouchon A, Dietrich J, Colonna M (2000) Cutting edge: inflammatory responses can be triggered by TREM-1, a novel receptor expressed on neutrophils and monocytes. *J Immunol* 164:4991–5
- Daws MR, Lanier LL, Seaman WE, Ryan JC (2001) Cloning and characterization of a novel mouse myeloid DAP12-associated receptor family. *Eur J Immunol* 31:743–91
- Chung DH, Seaman WE, Daws MR (2002) Characterization of TREM-3, an activating receptor on mouse macrophages: definition of a family of single Ig domain receptors on mouse chromosome 17. *Eur J Immunol* 32:59–66
- Bouchon A, Hernandez-Munain C, Cella M, Colonna M (2001) A DAP12-mediated pathway regulates expression of CC chemokine receptor 7 and maturation of human dendritic cells. *J Exp Med* 194:1111–22
- Bouchon A, Facchetti F, Weigand MA, Colonna M (2001) TREM-1 amplifies inflammation and is a crucial mediator of septic shock. *Nature* 410:1103–7
- Colonna M, Facchetti F (2003) TREM-1: a new player in acute inflammatory responses. *J Infect Dis* 187(Suppl 2):S397–S401
- Bleharski JR, Kiessler V, Buonsanti C, et al (2003) A role for triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in host defense during the early-induced and adaptive phases of the immune response. *J Immunol* 170:3812–8
- Radsak MP, Salih HR, Rammensee H, Schild H (2004) Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in neutrophil inflammatory responses: differential regulation of activation and survival. *J Immunol* 172:4956–63
- Gibot S, Kolopp-Sarda MN, Béné MC, et al (2004) A soluble form of the triggering receptor expressed on myeloid cells-1 modulates the inflammatory response in murine sepsis. *J Exp Med* 200:1419–26
- Lanier LL, Bakker AB (2000) The ITAM-bearing transmembrane adaptor DAP12 in lymphoid and myeloid cell function. *Immunol Today* 21:611–4
- Sharif O, Knapp S (2008) From expression to signaling: roles of TREM-1 and TREM-2 in innate immunity and bacterial infection. *Immunobiology* 213:701–13
- Fortin CF, Lesur O, Fulop T (2007) Effects of TREM-1 activation in human neutrophils: activation of signaling pathways, recruitment into lipid rafts and association with TLR4. *Int Immunol* 19:41–50
- Haselmayer P, Grosse-Hovest L, von Landenberg P, et al (2007) TREM-1 ligand expression on platelets enhances neutrophil activation. *Blood* 110:1029–35
- McVicar DW, Taylor LS, Gosselin P, et al (1998) DAP12-mediated signal transduction in natural killer cells: a dominant role for the Syk protein-tyrosine kinase. *J Biol Chem* 273:32934–42
- Tessarz AS, Cerwenka A (2008) The TREM-1/DAP12 pathway. *Immunol Lett* 116:111–6
- Hara H, Ishihara C, Takeuchi A, et al (2007) The adaptor protein CARD9 is essential for the activation of myeloid cells through ITAM-associated and Toll-like receptors. *Nat Immunol* 8:619–29
- Hara H, Saito T (2009) CARD9 versus CARMA1 in innate and adaptive immunity. *Trends in Immunol* 30:234–42
- Dower K, Ellis DK, Saraf K, et al (2008) Innate immune responses to TREM-1 activation: overlap, divergence, and positive and negative cross-talk with bacterial lipopolysaccharide. *J Immunol* 180:3520–34
- Ornatowska M, Azim AC, Wang X, et al (2007) Functional genomics of silencing TREM-1 on TLR4 signaling in macrophages. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 293:L1377–L84
- Kelker MS, Foss TR, Peti W, et al (2004) Crystal structure of human triggering receptor expressed on myeloid cells 1 (TREM-1) at 1.47 Å. *J Mol Biol* 342:1237–48
- Kelker MS, Debler EW, Wilson IA (2004) Crystal structure of mouse triggering receptor expressed on myeloid cells 1 (TREM-1) at 1.76 Å. *J Mol Biol* 344:1175–81
- Knapp S, Gibot S, de Vos A, et al (2004) Cutting edge: expression patterns of surface and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in human endotoxemia. *J Immunol* 173:7131–4
- Ramanathan B, Minton JE, Ross CR, Blecha F (2005) Cloning of porcine triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1) and its induction by lipopolysaccharide, peptidoglycan, and *Salmonella enterica* serovar Typhimurium infection. *Dev Comp Immunol* 29:1–7
- Gibot S, Massin F, Le Renard P, et al (2005) Surface and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1: expression patterns in murine sepsis. *Crit Care Med* 33:1787–93
- Zheng H, Heiderscheidt CA, Joo M, et al (2010) MYD88-dependent and -independent activation of TREM-1 via specific TLR ligands. *Eur J Immunol* 40:162–71
- Zeng H, Ornatowska M, Joo MS, Sadikot RT (2007) TREM-1 expression in macrophages is regulated at transcriptional level by NF- κ B and PU.1. *Eur J Immunol* 37:2300–8
- Gómez-Piña V, Soares-Schanoski A, Rodríguez-Rojas A, et al (2007) Metalloproteinases shed TREM-1 ectodomain from lipopolysaccharide-stimulated human monocytes. *J Immunol* 179:4065–73
- Wong-Baeza I, González-Roldán N, Ferat-Osorio E, et al (2006) Triggering receptor expressed on myeloid cells (TREM-1) is regulated post-transcriptionally and its ligand is present in the sera of some septic patients. *Clin Exp Immunol* 145:448–55
- Hamerman JA, Tchao NK, Lowell CA, Lanier LL (2005) Enhanced Toll-like receptor responses in the absence of signaling adaptor DAP12. *Nat Immunol* 6:579–86

34. Hamerman JA, Jarjoura JR, Humphrey MB, et al (2006) Cutting edge: inhibition of TLR and FcR responses in macrophages by triggering receptor expressed on myeloid cells (TREM)-2 and DAP12. *J Immunol* 177:2051–5 (2006)
35. Gibot S, Buonsanti C, Massin F, et al (2006) Modulation of the triggering receptor expressed on the myeloid cell type 1 pathway in murine septic shock. *Infect Immun* 74:2823–30
36. Gibot S, Alauzet C, Massin F, et al (2006) Modulation of the triggering receptor expressed on myeloid cells-1 pathway during pneumonia in rats. *J Infect Dis* 194:975–83
37. Gibot S, Massin F, Marcou M, et al (2007) TREM-1 promotes survival during septic shock in mice. *Eur J Immunol* 37:456–66
38. Gibot S, Cravoisy A, Levy B, et al (2004) Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia. *N Engl J Med* 350:451–8
39. Wiersinga WJ, Veer CT, Wieland CW, et al (2007) Expression profile and function of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 during melioidosis. *J Infect Dis* 196:1707–16
40. Jarrar D, Chaudry IH, Wang P (1999) Organ dysfunction following hemorrhage and sepsis: mechanisms and therapeutic approaches. *Int J Mol Med* 4:575–83
41. Hierholzer C, Harbrecht B, Menezes JM, et al (1998) Essential role of induced nitric oxide in the initiation of the inflammatory response after hemorrhagic shock. *J Exp Med* 187:917–28
42. Meng ZH, Dyer K, Billiar TR, et al (2001) Essential role for IL-6 in postresuscitation inflammation in hemorrhagic shock. *Am J Physiol Cell Physiol* 280:C343–C51
43. Meldrum DR, Shenkar R, Sheridan BC, et al (1997) Hemorrhage activates myocardial NF κ B and increases TNF- α in the heart. *J Mol Cell Cardiol* 29:2849–54
44. Samy TS, Ayala A, Catania RA, et al (1998) Trauma-hemorrhage activates signal transduction pathways in mouse splenic T cells. *Shock* 9:443–50
45. Shimizu T, Tani T, Endo Y, et al (2002) Elevation of plasma peptidoglycan and peripheral blood neutrophil activation during hemorrhagic shock: plasma peptidoglycan reflects bacterial translocation and may affect neutrophil activation. *Crit Care Med* 30:77–82
46. Shimizu T, Yu HP, Hsieh YC, et al (2007) Flutamide attenuates pro-inflammatory cytokine production and hepatic injury following trauma-hemorrhage via estrogen receptor-related pathway. *Ann Surg* 245:297–304
47. Macias CA, Chiao JW, Xiao J, et al (2007) Treatment with a novel hemigrammidin-TEMPO conjugate prolongs survival in a rat model of lethal hemorrhagic shock. *Ann Surg* 245:305–14
48. Bini R, Olivero G, Trombetta A, et al (2008) Effects of dimethyl sulfoxide, pyrrolidine dithiocarbamate, and methylprednisolone on nuclear factor- κ B and heat shock protein 70 in a rat model of hemorrhagic shock. *J Trauma* 64:1048–54
49. Gibot S, Massin F, Alauzet C, et al (2009) Effects of the TREM-1 pathway modulation during hemorrhagic shock in rats. *Shock* 32:633–7
50. Oldenburg WA, Lau LL, Rodenberg TJ, et al (2004) Acute mesenteric ischemia: a clinical review. *Arch Intern Med* 164:1054–62
51. Victoni T, Coelho FR, Soares AL, et al (2010) Local and remote tissue injury upon intestinal ischemia and reperfusion depends on the TLR/MyD88 signaling pathway. *Med Microbiol Immunol* 199:35–42
52. Suzuki T, Yamashita K, Jomen W, et al (2008) The novel NF- κ B inhibitor, dehydroxymethylepoxyquinomicin, prevents local and remote organ injury following intestinal ischemia/reperfusion in rats. *J Surg Res* 149:69–75
53. Gibot S, Massin F, Alauzet C, et al (2008) Effects of the TREM-1 pathway modulation during mesenteric ischemia–reperfusion in rats. *Crit Care Med* 36:504–10
54. Pamuk ON, Lapchak PH, Rani P, et al (2010) Spleen tyrosine kinase inhibition prevents tissue damage after ischemia reperfusion injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* doi:10.1152/ajpgi.00198.2010
55. Ferat-Osorio E, Wong-Baeza I, Esquivel-Callejas N, et al (2009) Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 expression on monocytes is associated with inflammation but not with infection in acute pancreatitis. *Crit Care* 13:R69
56. Swaroop VS, Chari ST, Clain JE (2004) Severe acute pancreatitis. *JAMA* 291:2865–8
57. Yasuda T, Takeyama Y, Ueda T, et al (2008) Increased levels of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in patients with acute pancreatitis. *Crit Care Med* 36:2048–53
58. Wang D, Qin R, Liu Z, et al (2004) Expression of TREM-1 mRNA in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 10:2744–6
59. Kamei K, Yasuda T, Ueda T, et al (2010) Role of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in experimental severe acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 17:305–12
60. Schenk M, Bouchon A, Seibold F, Mueller C (2007) TREM-1: expressing intestinal macrophages crucially amplify chronic inflammation in experimental colitis and inflammatory bowel diseases. *J Clin Invest* 117:3097–106
61. Park JJ, Cheon JH, Kim BY, et al (2009) Correlation of serum-soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 with clinical disease activity in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 54:1525–31
62. Kuai J, Gregory B, Hill A, et al (2009) TREM-1 expression is increased in the synovium of rheumatoid arthritis patients and induces the expression of pro-inflammatory cytokines. *Rheumatology (Oxford)* 48:1352–8
63. Collins CE, La DT, Yang HT, et al (2009) Elevated synovial expression of triggering receptor expressed on myeloid cells 1 in patients with septic arthritis or rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 68:1768–74
64. Murakami Y, Akahoshi T, Aoki N, et al (2009) Intervention of an inflammation amplifier, triggering receptor expressed on myeloid cells 1, for treatment of autoimmune arthritis. *Arthritis Rheum* 60:1615–23
65. Sharma SM, Choi D, Planck SR, et al (2009) Insights in to the pathogenesis of axial spondyloarthritis based on gene expression profiles. *Arthritis Res Ther* 11:R168
66. Ratjen FA (2009) Cystic fibrosis: pathogenesis and future treatment strategies. *Respir Care* 54:595–605
67. del Fresno C, Gómez-Piña V, Lores V, et al (2008) Monocytes from cystic fibrosis patients are locked in an LPS tolerance state: down-regulation of TREM-1 as putative underlying mechanism. *PLoS ONE* 3:e2667
68. del Fresno C, García-Río F, Gómez-Piña V, et al (2009) Potent phagocytic activity with impaired antigen presentation identifying lipopolysaccharide-tolerant human monocytes: demonstration in isolated monocytes from cystic fibrosis patients. *J Immunol* 182:6494–507
69. Coussens LM, Werb Z (2002) Inflammation and cancer. *Nature* 420:860–7
70. van Kempen LCL, de Visser KE, Coussens LM (2006) Inflammation, proteases and cancer. *Eur J Cancer* 42:728–34
71. Johansson M, Tan T, de Visser KE, Coussens LM (2007) Immune cells as anti-cancer therapeutic targets and tools. *J Cell Biochem* 101:918–26
72. Ho CC, Liao WY, Wang CY, et al (2008) TREM-1 expression in tumor-associated macrophages and clinical outcome in lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 177:763–70
73. Matzinger P (1994) Tolerance, danger, and the extended family. *Annu Rev Immunol* 12:991–1045