

## Trem2 promotes foamy macrophage lipid uptake and survival in atherosclerosis

### 질의응답

2024.04.08 월

박지현

#### Q1. Trem family에 대해서 설명하시오.

A1. Trem 단백질은 염증, 뼈 항상성, 신경 발달 및 응고를 포함한 다양한 세포 과정에 관여하는 세포 표면 수용체 계열입니다. 가장 먼저 규명된 Trem-1은 염증을 증폭시키는 역할을 합니다. 다른 Trem 단백질은 대식세포, 미세아교세포, 수지상세포, 파골세포 및 혈소판의 분화와 기능을 조절합니다.

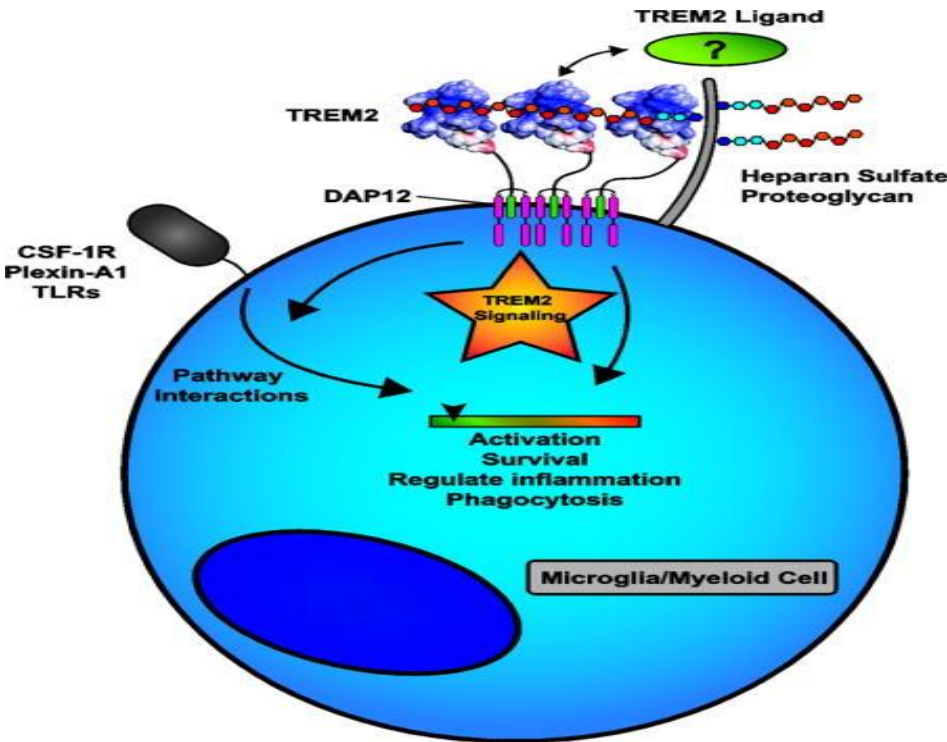
#### Q2. Trem1, Trem2, Trem3에 대해 설명하시오.

A2.

|              |   |
|--------------|---|
| <b>Trem1</b> | 골수세포1(Trem1)에 발현된 triggering 수용체는 인간에서 TREM1 유전자에 의해 암호화되는 면역글로불린(Ig) superfamily 막횡단 단백질입니다. Trem1은 말초혈액 단핵구와 호중구의 표면에 구성적으로 발현되고 톨 유사 수용체(TLR) 리간드에 의해 upregulation 조절되며, Trem1의 활성화는 면역 반응을 증폭시킵니다.  |
| <b>Trem2</b> | 골수세포2(Trem2)에서 발현되는 triggering 수용체는 인간에서 Trem2 유전자에 의해 암호화되는 단백질입니다. Trem2는 중추신경계의 면역세포인 대식세포, 미성숙 단핵구 유래 수지상세포, 파골세포, 미세아교세포에서 발현됩니다. 간에서 Trem2는 부상에 반응하는 대식세포를 포함한 여러 세포 유형에 의해 발현됩니다. 장에서 Trem2는 골수 유래 수지상 세포와 대식세포에 의해 발현됩니다. Trem2는 많은 종양 유형에서 과발현되며 항염증 활성을 가지고 있습니다. 따라서 좋은 치료 표적이 될 수 있습니다. |
| <b>Trem3</b> | 골수성 세포에서 발현되는 트리거 수용체 3(Trem3)는 선천성 면역 반응의 일부로 대식세포의 활성화를 매개하는 TYROBP/DAP12와 수용체 신호 복합체를 형성합니다.   |

Q3. Trem2는 receptor이다. 어떻게 작용하는가?

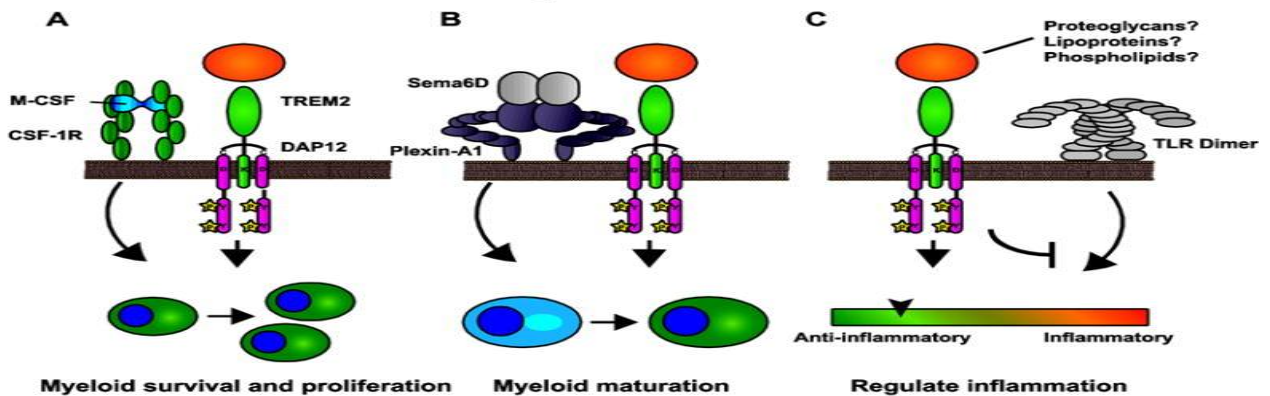
A3.



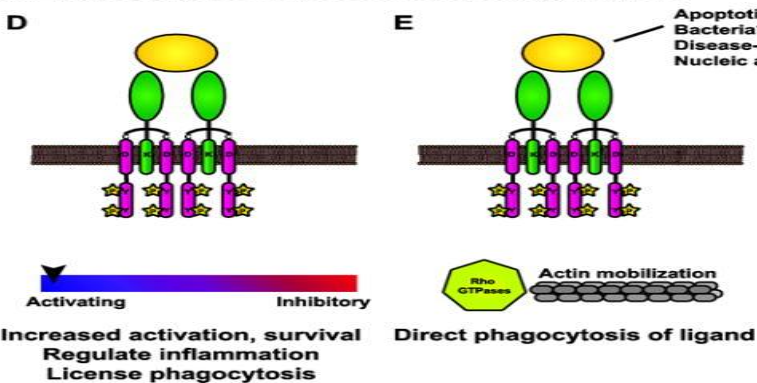
Dap12는 Trem2 및 기타 수용체의 세포 내 신호 전달을 매개합니다. Dap12는 막관통 상호작용을 통해 수용체와 연관됩니다. Trem2-Dap12 신호전달은 포스파타제와 유비퀴틴 연결효소에 의해 억제됩니다. Trem2는 tonic 신호를 통해 염증을 조절합니다.

Q4. Trem2를 ligand와 연관지어 설명하시오.

**TREM2 functions from homeostatic ligands**



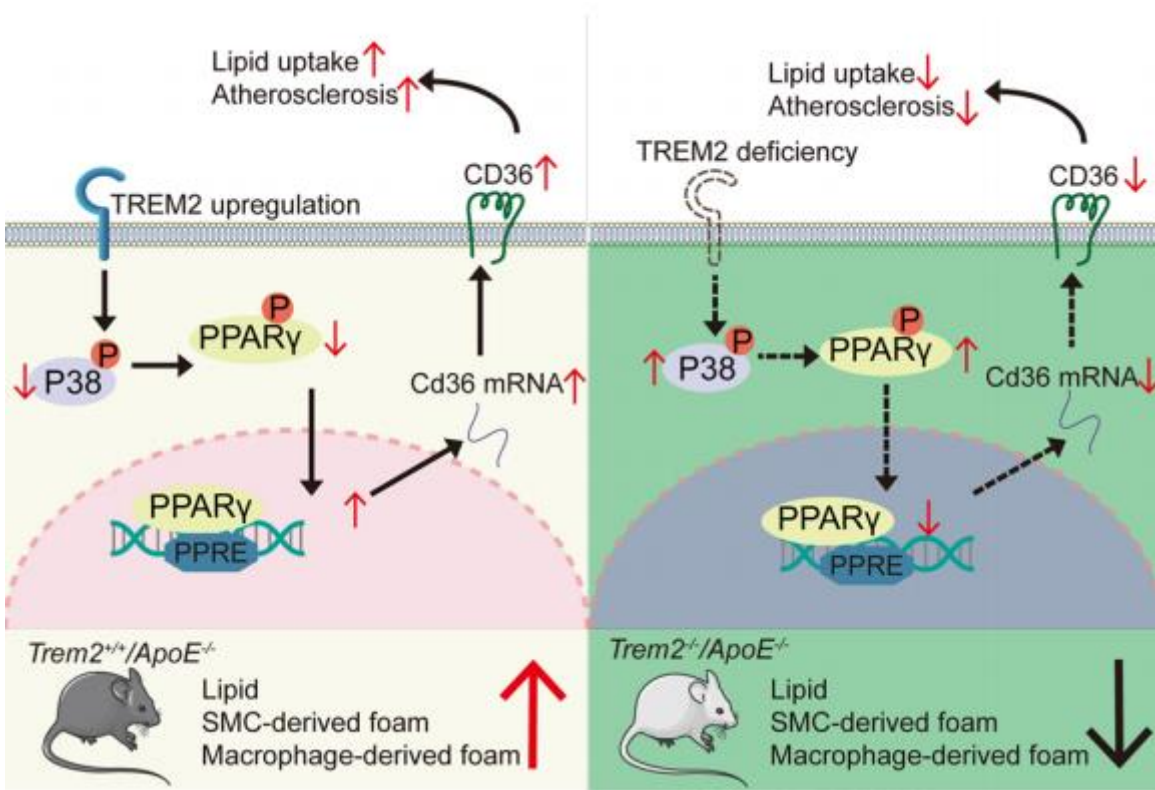
**TREM2 functions from disease-associated ligands**



A3.

내인성 신호로부터 Trem2 기능은 골수세포 항상성을 유지하고 염증을 조절하며 식균작용을 하게 합니다. Trem2는 골수성 생존 및 성숙을 위한 수용체 및/또는 공동 수용체로서 강장성 자극에 반응합니다. Trem2가 활성화 리간드에 관여하지 않지만, Src 또는 CSF-1 또는 다른 생존 경로에 의해 활성화된 다른 키나제에 의해 인산화될 수 있는 세포 표면에서 DAP12와 우선적으로 연관된다는 것입니다(그림 A). Trem2에 돌연변이가 있는 NHD 환자의 인간 단핵구를 사용한 연구에서는 파골세포와 DC로 성숙하는 능력이 감소하는 것을 관찰했습니다. M-CSF와의 협력과 유사하게, Trem2는 파골세포 생성을 위해 Plexin-A1을 DAP12에 연결합니다. 따라서, Trem2는 사이토카인에 의한 자극 후 골수세포가 성숙하는 능력에 역할을 합니다(그림 B). Trem2는 강장제 자극에 반응하여 염증을 조절합니다. Trem2와 DAP12는 배양된 BMDM에서 염증성 TLR 신호를 감소시킵니다(그림 C). Trem2는 apoptosis 뉴런에 노출된 후 배양된 미세아교세포에서 염증성 사이토카인 생성을 억제하고, Trem2 결핍 및 반수체 부족 미세아교세포는 미세아교증을 손상시키고 플라크에 적절하게 반응하지 않습니다(그림 D). Trem2는 식균작용을 위해 DAMP/PAMP에 직접 결합합니다(그림 E).

Q5. 이 figure에 대해 더 자세히 설명하시오.



A4. ApoE 녹아웃(ApoE<sup>-/-</sup>) 마우스 모델, 원발성 혈관 평활근 세포(SMC), 골수 유래 대식세포(BMDM)를 사용하여 죽상동맥 경화증에서 TREM2의 역할을 조사했습니다. ApoE<sup>-/-</sup> 마우스에서 대동맥 플라크 내 TREM2 양성 거품 세포의 밀도는 마우스에 고지방 식이(HFD)를 먹인 후 시간에 의존적으로 증가했습니다. ApoE<sup>-/-</sup> 마우스에 비해 Trem2<sup>-/-</sup>/ApoE<sup>-/-</sup> 이중 녹아웃 마우스는 HFD 공급 후 플라크에서 죽상경화반 크기, 거품 세포 수 및 지질 부담 정도가 현저히 감소했습니다. 배양된 혈관 SMC와 대식세포에서 Trem2를 과발현하면 청소 수용체 CD36의 발현을 상향 조절하여 지질 유입과 거품 세포 형성을 악화시킵니다. 기전적으로 Trem2는 p38 미토겐 활성화 단백질 키나아제 및 퍼옥시좀 증식인자 활성화 수용체 감마(PPAR $\gamma$ )의 인산화를 억제하여 PPAR $\gamma$  핵 전사 활성을 증가시키고 결과적으로 CD36의 전사를 촉진합니다. 연구 결과에 따르면 Trem2는 스캐빈저 수용체 CD36 발현을 조절하여 SMC 및 대식세포 유래 거품 세포 형성을 촉진함으로써 죽상 경화증 발생을 악화시키는 것으로 나타났습니다.