



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 auto-réactifs, qui, dans une souris « sauvage » auraient été sélectionnés négati-

vement, et donc éliminés.

Cette interprétation des résultats n'explique cependant pas la prédominance de la réaction auto-immune envers les structures articulaires ; en effet, si le défaut de signalisation par Zap-70 conduit à une sélection de lymphocytes T réagissant contre des antigènes du soi, on s'attend à trouver d'autres signes d'auto-immunité.

Depuis dix ans maintenant, l'importance de la tyrosine kinase Zap-70 dans la réponse des lymphocytes T est reconnue. Cependant, cette protéine n'a pas encore livré tous ses secrets. Par exemple, alors que l'on pensait que cette kinase était spécifiquement exprimée dans les lymphocytes T, son expression est aujourd'hui utilisée comme marqueur pronostique chez les patients atteints de leucémies lymphoïdes chroniques B [6]. Il reste donc encore beaucoup à découvrir sur les divers rôles de ZAP-70. ♦

#### ZAP 70 and arthritis

## RÉFÉRENCES

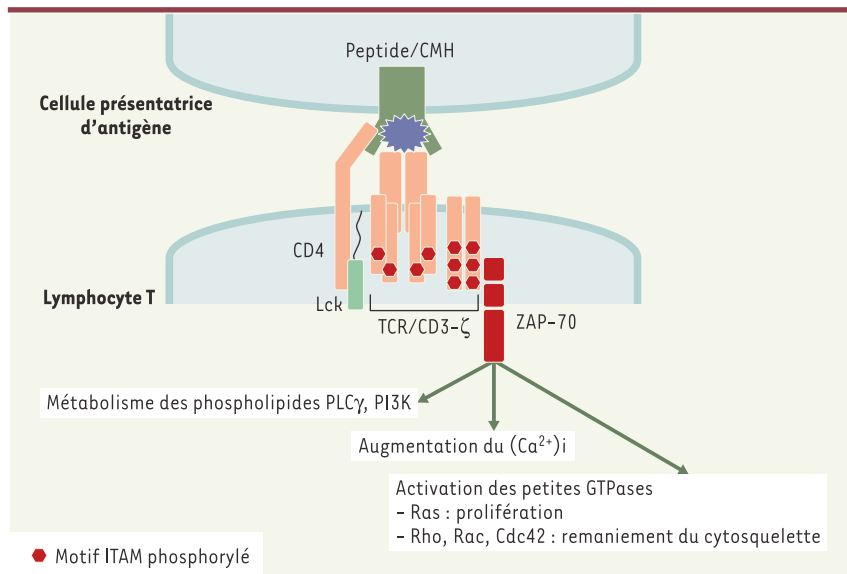
1. Arpaia E, Shahar M, Dadi H, et al. Defective T cell receptor signaling and CD8+ thymic selection in humans lacking zap-70 kinase. *Cell* 1994 ; 76 : 947-58.
2. Hivroz C, Fischer A. Immunodeficiency diseases. Multiple roles for ZAP-70. *Curr Biol* 1994 ; 4 : 731-3.
3. Weiss A, Littman DR. Signal transduction by lymphocyte antigen receptors. *Cell* 1994 ; 76 : 263-74.
4. Sakaguchi N, Takahashi T, Hata H, et al. Altered thymic T-cell selection due to a mutation of the ZAP-70 gene causes autoimmune arthritis in mice. *Nature* 2003 ; 426 : 454-60.
5. Negishi I, Motoyama N, Nakayama K, et al. Essential role for ZAP-70 in both positive and negative selection of thymocytes. *Nature* 1995 ; 376 : 435-8.
6. Orchard JA, Ibbotson RE, Davis Z, et al. ZAP-70 expression and prognosis in chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet* 2004 ; 363 : 105-11.

## NOUVELLE

### De la levure et des hommes

Claude Jacq

> L'apport de la levure à la condition humaine date au moins de l'utilisation du pain et du vin ; toutefois, depuis une dizaine d'années, avec la connaissance complète du génome de la levure *Saccharomyces cerevisiae*, la levure a une importance essentielle dans le développement des techniques et des connaissances postgénomiques. Avec ses quelque



**Figure 1. Les cascades de signalisation induites par l'activation de Zap-70.** La reconnaissance par le TCR (*T cell receptor*) de son ligand, sous la forme d'un complexe peptide + CMH (complexe majeur d'histocompatibilité), présenté par la cellule présentatrice d'antigène induit la phosphorylation des motifs ITAM (*immunoreceptor tyrosine-based activation motif*) du complexe TCR/CD3-ζ. Cela permet l'association de la tyrosine kinase Zap-70 au TCR. Zap-70, une tyrosine kinase activée par phosphorylation, modifie l'activité de plusieurs enzymes en les phosphorylant, entraînant ainsi le déclenchement de plusieurs voies de signalisation indispensables à la réponse immunitaire T.

6 000 gènes, cet eucaryote unicellulaire facilement manipulable sert de modèle pour l'étude du fonctionnement d'un génome eucaryote dont la complexité de fonctionnement nous intrigue encore. La publication des travaux de P.Y. Lum et al. [1] nous offre une de ces utilisations élégantes de cet organisme modèle pour

École Normale Supérieure,  
LGM CNRS UMR 8541,  
45, rue d'Ulm, 75005 Paris,  
France.  
[jacq@biologie.ens.fr](mailto:jacq@biologie.ens.fr)

résoudre des questions touchant directement à la santé humaine. Nous pensons tous que la médecine va devenir de plus en plus « intelligente », et que, en particulier, nous connaissons précisément le mode d'action des médicaments que nous utilisons. La route est toutefois longue et tortueuse car la cellule n'offre pas une réponse simple à la présence d'un produit chimique nouveau dans son envi-