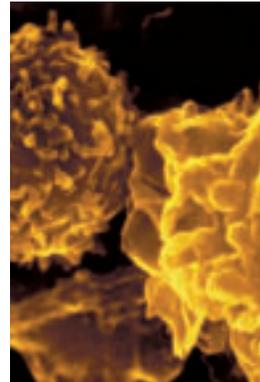


Mécanismes régulateurs de la voie NF- κ B dans les lymphocytes T

Camille Lobry, Robert Weil

► Le facteur de transcription NF- κ B joue un rôle important en contrôlant l'expression de nombreux gènes impliqués dans la régulation du système immunitaire. L'identification des protéines et des mécanismes permettant la transmission des signaux d'activation à partir du récepteur des lymphocytes T, et activant NF- κ B, est d'un intérêt primordial pour les immunologistes. Bien que la plupart des molécules clés de cette voie d'activation soient connues, leurs fonctions précises restent à découvrir. PKC θ , CARMA1, BCL-10, MALT1 et la caspase 8 sont les acteurs principaux impliqués dans cette voie d'activation. Dans cette revue, nous discuterons les dernières découvertes concernant le fonctionnement et la régulation de ces protéines. De nombreuses études montrent clairement que des événements de phosphorylation, ubiquitinylation et dégradation régulent l'activation de NF- κ B induite par la stimulation du récepteur des lymphocytes T. ◀



Unité de Signalisation Moléculaire et Activation Cellulaire, URA 2582, Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), Institut Pasteur, 25, rue du Docteur Roux, 75724 Paris Cedex 15, France. rweil@pasteur.fr

La voie de signalisation NF- κ B

La voie de signalisation NF- κ B joue un rôle important dans les réponses immune et inflammatoire. Il a été montré récemment qu'elle était aussi impliquée dans la réponse anti-apoptotique, à la fois au cours des phénomènes de différenciation normale (en particulier dans le système hématopoïétique) et de cancérogenèse [1]. Les protéines NF- κ B sont des activateurs transcriptionnels présents dans la cellule sous forme de dimères. Les membres de cette famille sont au nombre de cinq chez les mammifères : p50, p52, c-rel, p65 (aussi appelée relA) et relB. Les complexes transactivateurs rencontrés le plus souvent sont les hétérodimères p50/p65 (qui correspondent à l'activité NF- κ B décrite initialement) mais de nombreuses autres combinaisons existent. Les sous-unités p50 et p52 sont synthétisées sous forme de précurseurs cytoplasmiques, respectivement p105 et p100. En l'absence de signaux extracellulaires spécifiques, les dimères NF- κ B sont rete-

nus dans le cytoplasme sous une forme inactive par leur interaction avec les molécules de la famille I κ B. Cette famille de protéines comprend cinq membres : I κ B α , I κ B β , I κ B ϵ , et les précurseurs p105 et p100, qui ont donc une double fonction. À la suite de diverses stimulations (par des cytokines dont TNF α , interleukine-1, des protéines bactériennes ou virales, et divers signaux de stress), les molécules I κ B sont phosphorylées par un complexe kinase composé de trois sous-unités : deux sous-unités catalytiques à activité sérine/thréonine kinase (IKK α et IKK β) et une sous-unité régulatrice, NEMO/IKK γ [2]. Ces événements de phosphorylation entraînent l'ubiquitinylation des I κ B puis leur dégradation par le protéasome 26S, ce qui a pour conséquence de permettre aux dimères NF- κ B d'être transportés dans le noyau où ils se fixent sur les promoteurs de leurs gènes cibles.

Deux voies d'activation de NF- κ B ont été caractérisées (Figure 1). La voie dite canonique - induite par les signaux classiques mentionnés ci-dessus - implique NEMO et les kinases IKK α et IKK β et aboutit à la dégradation complète des inhibiteurs I κ B, libérant des complexes de type p50/p65. La voie alterne - induite par des molécules comme la lymphotoxine β , BAFF (*B cell-activating factor belonging to the TNF family*) et le ligand de CD40 - implique les protéines kinases NIK (*Nck interacting kinase*) et IKK α - et conduit à la dégradation partielle du précurseur p100, libérant ainsi des complexes de type p52/relB et p52/relA [3].

Activation de NF- κ B par le récepteur des lymphocytes T

L'homéostasie des lymphocytes est le résultat d'un contrôle précis entre prolifération cellulaire et mort programmée (apoptose). Après avoir reconnu un antigène spécifique *via* le récepteur à l'antigène, le lymphocyte subit une expansion clonale impliquant de nombreux récepteurs cellulaires. Ces récepteurs et leurs ligands induisent des cascades de signalisation qui conduisent à l'activation de trois familles de facteurs de transcription : NF- κ B, NF-AT et AP1. Nous décrivons dans cette revue uniquement les mécanismes d'activation du facteur de transcription NF- κ B dans le cadre d'une activation du récepteur des lymphocytes T. De nombreux composants de cette voie de signalisation ont été identifiés par des expériences d'inactivation de gènes chez la souris comme par exemple : ZAP-70, SLP-76, PLC γ 1, PI3K, PKC θ , Vav1, BCL-10, CARMA1, MALT1/paracaspase RIP2, caspase 8, et ADAP [2, 4].

Les premières étapes de l'activation de NF- κ B par le récepteur des lymphocytes T

La stimulation du complexe CD3/récepteur des lymphocytes T permet l'activation de NF- κ B, et une co-activation de CD28 par ses ligands

B7.1 et B7.2 potentialise cette activation. Cette stimulation entraîne l'activation de protéines à activité tyrosine kinase selon un mode séquentiel : dans un premier temps, les protéines à activité tyrosine kinase de la famille Src, Lck et Fyn phosphorylent des motifs conservés du complexe CD3/récepteur des lymphocytes T, et dans un deuxième temps, ces phosphorylations permettent le recrutement d'une protéine à activité tyrosine kinase de la famille Syk, Zap-70. Zap-70 joue ensuite un rôle dans les premières étapes d'activation du récepteur des lymphocytes T en phosphorylant les molécules adaptatrices LAT et SLP-76. Ces phosphorylations sont responsables de l'organisation de complexes moléculaires contenant des protéines comme Vav1, le facteur d'échange du GDP en GTP, et la phospholipase C- γ 1 (PLC- γ 1). L'association entre Vav1 et SLP-76 semble requise pour conduire à l'activation de NF- κ B en réponse à une co-stimulation de CD3 et CD28 [2].

Rôle central de PKC θ dans l'activation de NF- κ B par le récepteur des lymphocytes T

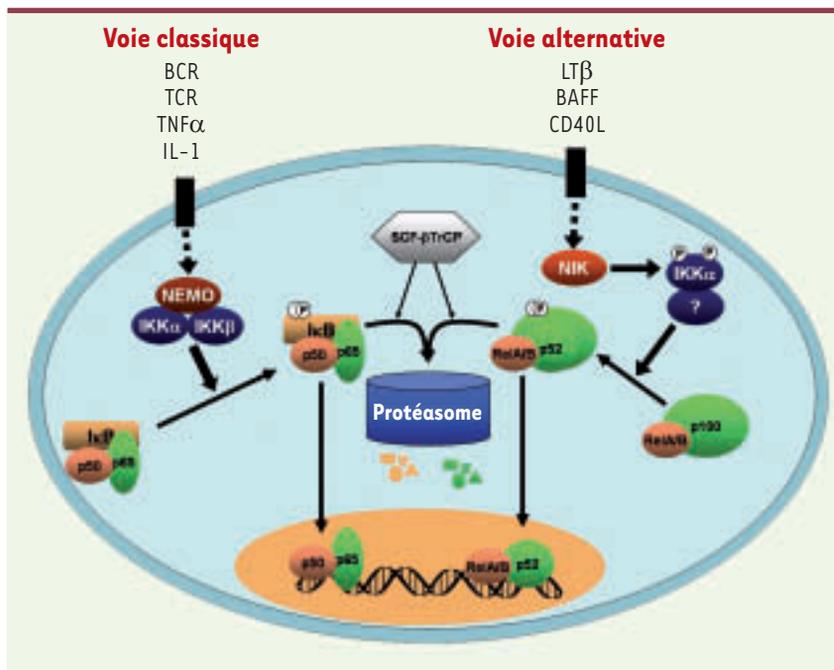


Figure 1. Mécanismes d'activation de NF- κ B par la voie classique et la voie alterne. Voie classique : à la suite d'une stimulation (TNF α , interleukine-1, TCR ou BCR...), le complexe NEMO/IKK est activé et phosphoryle les molécules I κ B. Cette phosphorylation entraîne l'ubiquitinylation des I κ B par le complexe SCF- β TrCP puis leur dégradation par le protéasome. Les complexes NF- κ B sont alors transportés dans le noyau et activent leurs gènes-cibles. **Voie alterne :** à la suite d'une stimulation par des stimulus particuliers (lymphotoxine β [LT β], BAFF, CD40L...) la protéine kinase NIK est activée et phosphoryle IKK α . IKK α phosphoryle le précurseur p100 qui est ensuite ubiquitinylé par le complexe SCF- β TrCP et partiellement dégradé par le protéasome pour libérer les complexes p52/RelA/B qui sont alors transportés dans le noyau et activent différents gènes-cibles.

De nombreux travaux suggèrent que PKC θ , dont l'expression est presque uniquement restreinte aux cellules lymphoïdes, possède une importance particulière dans les cellules T. Des expériences de surexpression de molécules actives (mutation A148E dominante-active de PKC θ) et des études génétiques ont permis d'établir le rôle spécifique de PKC θ dans l'activation de NF- κ B en réponse à une stimulation du récepteur des lymphocytes T [2]. Une étude fondée sur l'inactivation du gène codant pour la PKC θ chez la souris a confirmé que l'enzyme n'avait un rôle dans l'activation de NF- κ B que dans les lymphocytes T matures [5]. Cependant, ces résultats ont été contestés dans une seconde étude utilisant également un modèle de souris invalidées pour l'expression de PKC θ [6].

L'activité de PKC θ est principalement régulée par son recrutement membranaire et son changement de conformation. PKC θ est la seule isoforme de PKC à être recrutée au niveau de la synapse immunitaire (qui est à la jonction entre la cellule présentatrice d'antigène et le lymphocyte T) après l'activation du récepteur des lymphocytes T [2]. Cette

relocalisation membranaire de PKC θ est associée à sa redistribution dans des micro-domaines lipidiques appelés « radeaux lipidiques » et elle est nécessaire à l'activation de NF- κ B [7].

Plusieurs études suggèrent que PKC θ contribuerait à la mise en place de la synapse immune en permettant la phosphorylation des protéines moésine et WASP (*Wiskott-Aldrich syndrome protein*) qui interagissent avec le cytosquelette d'actine [8].

BCL-10, CARMA1, MALT1 et la caspase 8 connectent PKC θ à l'activation du complexe NEMO/IKK

Alors que les protéines impliquées dans l'activation de NF- κ B en aval de PKC θ ont été identifiées comme étant BCL-10, CARMA1 (*CARD-containing membrane-associated guanylate kinase family protein*) et MALT1 (*Mucosa-associated lymphoid tissue*), leurs fonctions précises restent à découvrir. BCL-10 a été identifiée dans les translocations chromosomiques récurrentes t(1;14)(p22; q32) associées aux lymphomes du MALT [9] et possède dans sa structure un domaine CARD (*caspase recruitment domain*) qui est essentiel à l'activation de NF- κ B ainsi qu'un domaine riche en sérine et thréonine (*Figure 2*). L'invalidation du gène codant pour BCL-10 chez la souris a confirmé son rôle dans l'activation de NF- κ B. Par ailleurs, ces souris présentent un défaut de fermeture du tube neural, des dysfonctionnements des réponses immunes humorale et cellulaire ainsi qu'une diminution de la prolifération des lymphocytes activés par des antigènes [10].

CARMA1 (CARD11, Bimp3) a été identifiée par plusieurs groupes comme étant une protéine associée à BCL-10 [2]. CARMA1 est exprimée de façon prépondérante dans les lymphocytes et représente un nouveau membre d'une famille de protéines associées à la membrane. Ces protéines (CARMA 1, 2, 3) sont caractérisées par la présence d'un domaine CARD amino-terminal, d'un domaine « *coiled-coil* » et d'un motif « *MAGUK* » (*membrane-associated guanylate kinase*) contenant des domaines PDZ,

SH3 et guanylate kinase (GUK) (*Figure 2*). La suppression de CARMA1 (par mutagenèse somatique ou par interférence ARN) est responsable d'un défaut d'activation de NF- κ B en réponse à une stimulation du récepteur des lymphocytes T [2]. L'interaction entre CARMA1 et BCL-10 se fait *via* leur domaine homotypique CARD, et une mutation ponctuelle dans le domaine CARD de CARMA1 (L39R) est suffisante pour inhiber leur interaction, et, en conséquence, l'activation de NF- κ B [11]. Dans les lymphocytes T, la kinase PDK1 permet le recrutement de PKC θ et CARMA1 dans les radeaux lipidiques [12], puis CARMA1 permet à son tour le recrutement de BCL-10 dans les radeaux lipidiques [13]. Des études réalisées avec des souris dont le gène *CARMA1* est invalidé, et des souris exprimant un mutant ponctuel de CARMA1, ont montré également l'implication de cette protéine dans l'activation de NF- κ B par le récepteur des lymphocytes B [13-15].

La paracaspase MALT1 a aussi été impliquée dans l'activation de NF- κ B en réponse à une stimulation antigénique [2]. Comme *BCL-10*, le gène *MALT1* est impliqué dans une translocation chromosomique à l'origine de lymphomes du MALT. Cette translocation t(11;18)(q21; q21) crée une protéine chimère entre la partie amino-terminale de la protéine anti-apoptotique API2 (*c-IAP2*) et la partie carboxy-terminale de MALT1, qui est capable d'activer NF- κ B [2]. En plus de leur implication commune dans la pathogenèse des lymphomes du MALT, BCL-10 et MALT1 interagissent physiquement et fonctionnellement pour activer NF- κ B [16,17]. L'analyse des souris déficientes pour MALT1 a révélé un phénotype proche de celui des souris déficientes en CARMA1 ou BCL-10, caractérisé par un défaut de prolifération et d'activation des lymphocytes stimulés par des antigènes [18,19]. Tout comme PKC θ , CARMA1, MALT1 et NEMO/IKK sont localisées dans la synapse immune lors de l'activation du récepteur des lymphocytes T, et leur présence à ce niveau semble importante pour l'activation de NF- κ B [7, 20-23].

Une autre protéine impliquée dans la voie d'activation du récepteur des lymphocytes T est la caspase 8, dont le rôle majeur est d'enclencher l'apoptose induite notamment par le récepteur Fas. Les lymphocytes T isolés chez des patients porteurs de mutations dans le gène codant pour la caspase 8 présentent des défauts d'apoptose, mais également, ce qui est plus inattendu, une réponse NF- κ B très diminuée en réponse à une stimulation du récepteur des lymphocytes T [24]. Récemment, Su *et al.* ont montré que la caspase 8 intervenait dans la voie d'activation de NF- κ B induite par la stimulation du récepteur des lymphocytes T par son activité enzymatique [25]. Ce travail a montré que la caspase 8 interagit avec les complexes CBM (on appelle

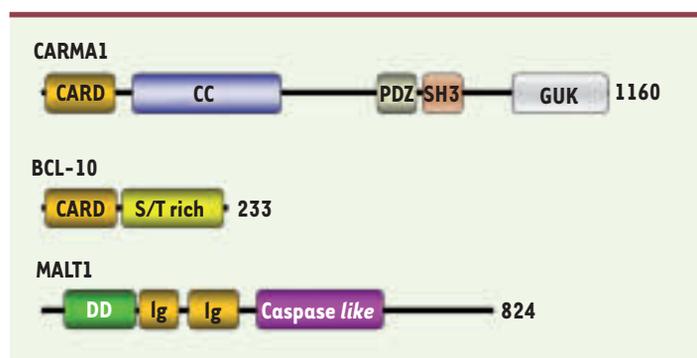


Figure 2. Structure des protéines CARMA1, BCL-10 et MALT1. CARMA1 est un membre de la famille MAGUK (*membrane-associated guanylate kinase*) et contient un domaine CARD (*caspase recruitment domain*), un domaine *Coiled-Coil* (CC), un domaine PDZ (*Psd95, DlgA and Zo1 homology*), un domaine SH3 (*Src-Homology 3*) et un domaine GUK (*guanylate kinase*). BCL-10 (*B-cell lymphoma-10*) contient un domaine CARD et un domaine riche en sérines et thréonines. MALT1 contient un *death domain* (DD), deux domaines *Ig like* et un domaine *caspase like*.

ainsi le complexe composé de CARMA1, BCL10 et MALT1) et NEMO/IKK après l'activation du récepteur des lymphocytes T. Ainsi, dans des cellules n'exprimant pas la caspase 8, le complexe CBM ne peut plus recruter NEMO/IKK. Ces données suggèrent que la caspase 8 interagit avec le complexe CBM et facilite le recrutement et l'activation du complexe NEMO/IKK. De plus, FADD, une protéine adaptatrice dont on sait qu'elle interagit avec la caspase 8, est également recrutée au complexe CBM après l'activation du récepteur des lymphocytes T. Une autre étude a montré que TRAF6 interagit avec la caspase 8 active après stimulation du récepteur des lymphocytes T et facilite ainsi son recrutement dans les radeaux lipidiques [26].

Mécanismes de régulation positive et négative de l'activation de NF- κ B par le récepteur des lymphocytes T

Il est maintenant clairement établi que les fonctions des protéines CARMA1 et BCL-10 sont régulées par des événements de phosphorylation et d'ubiquitinylation [27] (Figure 3). Ainsi, une étude récente a montré que CARMA1 est phosphorylée par PKC θ sur un domaine de jonction situé entre les domaines *coiled-coil* et PDZ [27]. Cet événement de phosphorylation conduit à un changement de conformation de CARMA1 qui lui permet d'interagir avec le complexe BCL-10/MALT1 et

d'activer la voie NF- κ B. L'interaction entre CARMA1 et BCL-10 semble également dépendre de la phosphorylation de CARMA1 par CaMKII (*Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II*) [27].

BCL-10 présente un double rôle dans l'activation de NF- κ B par le récepteur des lymphocytes T. En effet, certaines modifications secondaires de cette protéine vont avoir des effets régulateurs positifs alors que d'autres auront des effets régulateurs négatifs. Une étude a montré que RIP2 (*receptor interacting protein-2*) s'associe à BCL-10 et est responsable de sa phosphorylation [2]. D'autres études ont montré une réduction sévère de la prolifération de lymphocytes T déficients en RIP2, ainsi qu'une diminution de leur activation de NF- κ B et de leur production d'interleukine-2 en réponse à la stimulation du récepteur des lymphocytes T [2]. Ces données suggèrent un rôle positif de la phosphorylation de BCL-10 par RIP2 dans l'activation de NF- κ B. Récemment, Ishiguro *et al.* ont observé que BCL-10 était phosphorylée par la kinase CaMKII, mais les conséquences de cette phosphorylation ne sont pas clairement établies [27]. D'autre part, la kinases IKK β phosphoryle BCL-10,

ce qui, dans un premier temps, permet son association avec CARMA1 qui est importante pour induire l'activation de NF- κ B (régulation positive) et, dans un second temps, favorise sa dissociation de MALT1 (régulation négative) [28]. Récemment, une deuxième étude a montré que BCL-10 est phosphorylée par le complexe NEMO/IKK sur d'autres sites que ceux décrits dans l'étude précédente [29]. Ces sites de phosphorylation font partie d'une séquence consensus (également présente dans la séquence secondaire des I κ B) reconnue par l'enzyme d'ubiquitinylation β -TrCP, ce qui entraîne l'ubiquitinylation de BCL-10 puis sa dégradation par le protéasome et permet ainsi de réguler négativement l'activation de NF- κ B [29].

Finalement, en ce qui concerne le mécanisme d'activation du complexe NEMO/IKK, les travaux du groupe de V. Dixit ont montré que BCL-10, MALT1 et l'ubiquitine ligase Ubc13 sont impliquées dans la polyubiquitinylation de NEMO [30]. Cette polyubiquitinylation est tout à fait particulière puisqu'elle implique une polymérisation de l'ubiquitine sur la lysine en position 63 (K63) et est impliquée dans la formation des complexes de signalisation conduisant à l'activation des kinases IKK et non dans des mécanismes de dégradation.

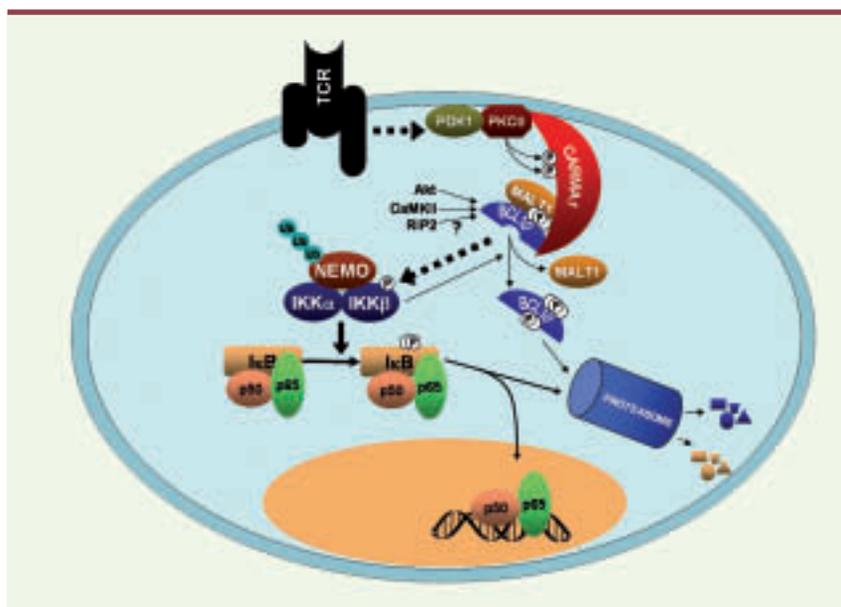


Figure 3. Activation de NF- κ B induite par le récepteur des lymphocytes T (TCR). À la suite de la stimulation du TCR, un grand nombre de protéines comme PDK1, PKC θ , CARMA1, BCL-10 et MALT1 sont recrutées au niveau de la synapse immunitaire. PDK1 interagit à la fois avec PKC θ et CARMA1 et active PKC θ . La phosphorylation de CARMA1 par PKC θ lui permet d'interagir avec BCL-10 et MALT1 pour former le complexe CARMA1/BCL-10/MALT1 (CBM). Différentes kinases (RIP2, Akt et CaMKII) ont été proposées comme ayant un rôle modulateur de BCL-10. Le complexe CBM active le complexe kinase NEMO/IKK par des mécanismes encore mal connus faisant appel à l'ubiquitinylation de NEMO. Le complexe NEMO/IKK phosphoryle les I κ B et permet ainsi l'activation de NF- κ B (rôle régulateur positif). Le complexe NEMO/IKK a également un rôle régulateur négatif en phosphorylant BCL-10, ce qui est responsable de sa dissociation de MALT1 et de sa dégradation par le protéasome.

Conclusions

Les protéines CARMA1, BCL-10 et MALT1 font partie d'une voie de signalisation qui est activée par la stimulation du récepteur des lymphocytes T et conduit à l'activation de NF- κ B qui contrôle l'activation, la différenciation et la prolifération des lymphocytes T. Les mécanismes d'action, la régulation et la fonction de ces protéines commencent à être élucidés. De nombreux travaux ont permis de mieux comprendre comment CARMA1, BCL-10 et MALT1 sont connectées au récepteur des lymphocytes T, et d'identifier les mécanismes moléculaires permettant l'interaction entre ces différentes molécules. De nombreuses inconnues subsistent cependant quant au mode d'activation du complexe kinase NEMO/IKK par ces protéines. Par ailleurs, la formation du complexe CARMA1-BCL-10-MALT1 semble faire intervenir une quatrième protéine, ADAP [4]. En effet, une étude récente montre que cette protéine interagit avec CARMA1, permet le recrutement à la membrane de BCL-10 et MALT1 et est nécessaire à l'activation de NF- κ B en réponse à une stimulation du récepteur des lymphocytes T. Des translocations chromosomiques impliquant les gènes codant pour BCL-10 et MALT1 ayant été associées à la survenue de lymphomes du MALT, une meilleure compréhension du fonctionnement de ces molécules devrait permettre le développement de nouveaux traitements pour ces pathologies. \diamond

SUMMARY

Regulation of NF- κ B pathway in T lymphocytes

The transcription factor NF- κ B has a central role in coordinating the expression of a wide variety of genes that control the immune system. Defining the proteins and the mechanisms that transmit signals from the T-cell receptor to NF- κ B is therefore an important goal for immunologists. Although most players have probably been identified, relatively little is known about the detailed molecular mechanisms involved in the cascade leading to NF- κ B activation following engagement of the T cell receptor by a foreign antigen. PKC θ , CARMA1, BCL-10, MALT1 and caspase 8 are signalling proteins that have a key role in antigen receptor-mediated lymphocyte activation through the NF- κ B pathway. In this review, we discuss recent insights into this specific signal transduction cascade, and the way it is regulated. Several lines of evidence, mainly from biochemical studies of T cells clearly indicate that phosphorylation, ubiquitination and degradation are key control elements in the positive and negative regulation of the NF- κ B pathway in response to TCR stimulation. \diamond

RÉFÉRENCES

1. Karin M. Nuclear factor- κ B in cancer development and progression. *Nature* 2006 ; 441 : 431-6.
2. Weil R, Israël A. Deciphering the pathway from the TCR to NF- κ B. *Cell Death Diff* 2006 ; 13 : 826-33.
3. Basak S, Kim H, Kearns JD, et al. A fourth I κ B kinase protein within the NF- κ B signaling module. *Cell* 2007 ; 128 : 369-81.
4. Medeiros RB, Burbac BJ, Mueller KL, et al. Regulation of NF- κ B activation in T cells via association of the adapter proteins ADAP and CARMA1. *Science* 2007 ; 316 : 754-8.
5. Sun Z, Arendt CW, Ellmeier W, et al. PKC- θ is required for TCR-induced NF- κ B activation in mature but not immature T lymphocytes. *Nature* 2000 ; 404 : 402-7.
6. Pfeiffer C, Köfler K, Gruber T, et al. Protein kinase C θ affects Ca²⁺ mobilization and NFAT cell activation in primary mouse T cells. *J Exp Med* 2003 ; 197 : 1525-35.
7. Bi K, Tanaka Y, Coudronniere N, et al. Antigen-induced translocation of PKC- θ to membrane rafts is required for T cell activation. *Nat Immunol* 2001 ; 2 : 556-63.
8. Thome M. The immunological synapse and actin assembly : a regulatory role for PKC θ . *Dev Cell* 2003 ; 4 : 3-5.
9. Lobry C, Weil R. New Bcl10 regulation mechanisms : a step in the comprehension of which has occurred in MALT lymphomas? *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 353-5.
10. Ruland J, Duncan GS, Elia A, et al. Bcl10 is a positive regulator of antigen receptor-induced activation of NF- κ B and neural tube closure. *Cell* 2001 ; 104 : 33-42.
11. Gaide O, Favier B, Legler DF, et al. CARMA1 is a critical lipid raft-associated regulator of TCR-induced NF- κ B activation. *Nat Immunol* 2002 ; 3 : 836-43.
12. Lee KY, D'Acquisto F, Hayden MS, et al. PDK1 nucleates T cell receptor-induced signaling complex for NF- κ B activation. *Science* 2005 ; 308 : 114-8.
13. Egawa T, Albrecht B, Favier B, et al. Requirement for CARMA1 in antigen receptor-induced NF- κ B activation and lymphocyte proliferation. *Curr Biol* 2003 ; 13 : 1252-8.
14. Hara H, Wada T, Bakal C, et al. The MAGUK family protein CARD11 is essential for lymphocyte activation. *Immunity* 2003 ; 18 : 763-75.
15. Jun JE, Wilson LE, Vinuesa CG, et al. Identifying the MAGUK protein Carma-1 as a central regulator of humoral immune responses and atopy by genome-wide mouse mutagenesis. *Immunity* 2003 ; 18 : 751-62.
16. Lucas PC, Yonezumi M, Inohara N, et al. Bcl10 and MALT1, independent targets of chromosomal translocation in MALT lymphoma, cooperate in a novel NF- κ B signaling pathway. *J Biol Chem* 2001 ; 276 : 19012-9.
17. Uren AG, O'Rourke K, Aravind LA, et al. Identification of paracaspases and metacaspases : two ancient families of caspase-like proteins, one of which plays a key role in MALT lymphoma. *Mol Cell* 2000 ; 6 : 961-7.
18. Ruefli-Brasse AA, French DM, Dixit VM. Regulation of NF- κ B-dependent lymphocyte activation and development by paracaspase. *Science* 2003 ; 302 : 1581-4.
19. Ruland J, Duncan GS, Wakeham A, Mak TW. Differential requirement for Malt1 in T and B cell antigen receptor signaling. *Immunity* 2003 ; 19 : 749-58.
20. Huang J, Lo PF, Zal T, et al. CD28 plays a critical role in the segregation of PKC θ within the immunologic synapse. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002 ; 99 : 9369-73.
21. Pomerantz JL, Denny EM, Baltimore D. CARD11 mediates factor-specific activation of NF- κ B by the T cell receptor complex. *EMBO J* 2002 ; 21 : 5184-94.
22. Wang D, Matsumoto R, You Y, et al. CD3/CD28 costimulation-induced NF- κ B activation is mediated by recruitment of protein kinase C- θ , Bcl10 and I κ B kinase beta to the immunological synapse through CARMA1. *Mol Cell Biol* 2004 ; 24 : 164-71.
23. Weil R, Schwamborn K, Alcover A, et al. Induction of the NF- κ B cascade by recruitment of the scaffold molecule NEMO to the T cell receptor. *Immunity* 2003 ; 18 : 13-26.
24. Chun HJ, Zheng L, Ahmad M, et al. Pleiotropic defects in lymphocyte activation caused by caspase-8 mutations lead to human immunodeficiency. *Nature* 2002 ; 419 : 395-9.
25. Su H, Bidère N, Zheng L, et al. Requirement for caspase-8 in NF- κ B activation by antigen receptor. *Science* 2005 ; 307 : 1465-8.
26. Bidère N, Snow AL, Sakai K, et al. Caspase-8 regulation by direct interaction with TRAF6 in T cell receptor-induced NF- κ B activation. *Curr Biol* 2006 ; 16 : 1666-71.
27. Thome M, Weil R. Post-translational modifications regulate distinct functions of CARMA1 and BCL10. *Trends Immunol* 2007 ; 28 : 281-8.
28. Wegener E, Oeckinghaus A, Papadopolou N, et al. Essential role for I κ B kinase beta in remodeling Carma1-Bcl10-Malt1 complexes upon T cell activation. *Mol Cell* 2006 ; 23 : 13-23.
29. Lobry C, Lopez T, Israël A, Weil R. Negative feedback loop in T cell activation through I κ B kinase-induced phosphorylation and degradation of Bcl10. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 908-13.
30. Zhou H, Wertz I, O'Rourke K, et al. Bcl10 activates NF- κ B pathway through paracaspase/MALT1 dependent ubiquitination of NEMO/IKK γ . *Nature* 2004 ; 427 : 167-71.

TIRÉS À PART

R. Weil