

tionnés négativement, 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

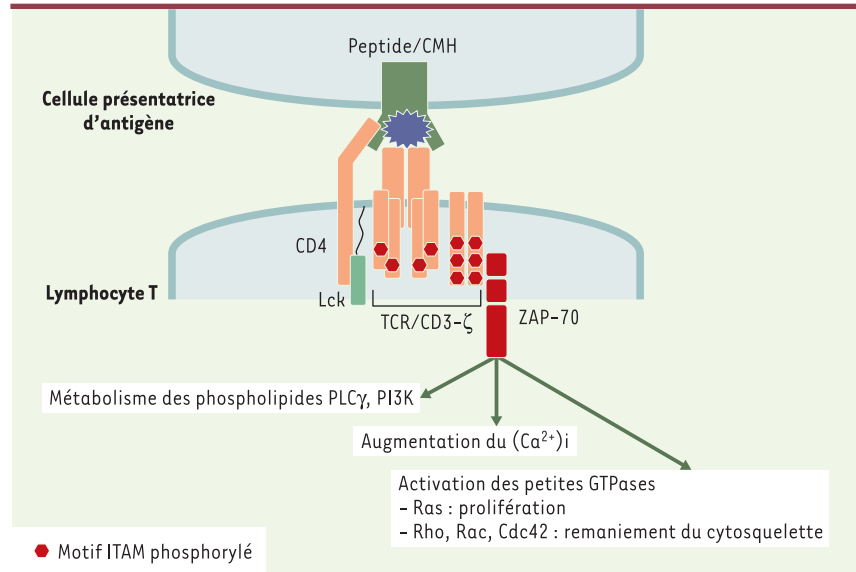


Figure 1. Les cascades de signalisation induites par l'activation de Zap-70. La reconnaissance par le TCR (*T cell receptor*) de son ligand, sous la forme d'un complexe peptide + CMH (complexe majeur d'histocompatibilité), présenté par la cellule présentatrice d'antigène induit la phosphorylation des 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.

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

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-

École Normale Supérieure,
LGM CNRS UMR 8541,
45, rue d'Ulm, 75005 Paris,
France.
jacq@biologie.ens.fr