

■■■■ **SIP1 impliqué dans une forme de mégacôlon congénital.** La maladie de Hirschprung, ou mégacôlon congénital, décrite il y a plus d'un siècle, est associée à une absence de ganglions entériques sur une partie plus ou moins longue de l'intestin. Les études moléculaires ont peu à peu révélé la grande hétérogénéité génétique de cette maladie. Elle résulte en effet de mutations de nombreux gènes agissant seuls ou en interaction, parmi lesquels on peut citer entre autres *RET*, *GDNF*, et *EDRB*, *EDN3* codant respectivement pour le récepteur de l'endothéline de type B et l'endothéline 3, (*m/s* 1993, n° 8-9, p. 994 ; 1996, n° 12, p. 1408 et p. 1414). Le mégacôlon peut aussi être observé dans diverses maladies, comme la trisomie 21, le syndrome de Smith Lemli Opitz 5 (*m/s* 1998, n° 12, p. 1437), ou le syndrome d'Ondine (dont le nom poétique recouvre une hypoventilation centrale primaire). Un syndrome assez homogène avec mégacôlon, mais aussi microcéphalie, hypertélorisme, fente palatine et petite taille a été individualisé et répertorié (MIM 235730) [1]. Pour parvenir à isoler le gène en cause dans cette forme particulière de maladie de Hirschprung, une équipe japonaise a recherché, parmi 200 cas, ceux qui présentaient cette symptomatologie et en a trouvé cinq. L'un d'eux était porteur d'une translocation (2;13) avec un point de cassure en 2q22. Or, auparavant, deux autres cas porteurs de ce même syndrome associé à une délétion interstitielle de la région 2q22 avaient été rapportés. Parmi les gènes situés en 2q22, le gène *SIP1* (*smad1-interacting protein*) faisait un bon candidat. Il code pour une protéine de liaison interagissant avec les protéines SMAD, intermédiaires intracellulaires [2]. Identifiées initialement chez la drosophile et chez *Caenorhabditis elegans*, les SMAD sont au nombre d'une dizaine. Une fois activées, certaines d'entre elles se lient à des ligands spécifiques comme BMP (*bone morphogenetic protein*) ou TGF. Effectivement,

dans 4 cas sur les 5 analysés, *SIP1* est impliqué, soit parce qu'il est délété, soit parce qu'il porte une mutation non-sens [3]. Les malades auraient donc une haploinsuffisance. Il est probable que la quantité de *SIP1* actif est importante pendant la vie embryonnaire puisque, chez le xénope, la surexpression de *SIP1* entraîne des anomalies céphaliques [4]. Il reste encore à trouver les ligands concernés par une diminution de moitié de l'expression de *SIP1* dans cette forme de maladie de Hirschprung.

- [1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim>]
- [2. Verschuere K, et al. *J Biol Chem* 1999; 274: 20489-98.]
- [3. Wokamatsu N, et al. *Nat Genet* 2001; 27: 369-70.]
- [4. Eisaki A, et al. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 271: 151-7.]

■■■■ **Le choc septique à l'honneur: après MIF, bloquer TREM-1, un autre espoir thérapeutique?** Il y a quelques numéros, nous évoquions l'efficacité du blocage de la chimiokine MIF (*macrophage inhibitory factor*) dans un modèle murin de choc septique (*m/s* 2001, n° 2, p. 256) [1]. Un groupe Suisse rapporte dans *Nature* des résultats tout aussi encourageants dans les mêmes modèles de choc septique, mais en inhibant TREM-1 (*triggering receptor expressed on myeloid cells*) [2]. Ce récepteur de la famille des immunoglobulines, récemment identifié chez l'homme par cette même équipe [3], est exprimé par les polynucléaires neutrophiles et les monocytes, et amplifie la réponse inflammatoire. Elle le fait en s'associant avec la molécule DAP12, qui transduit un signal d'activation par l'intermédiaire d'un motif ITAM (*tyrosine activation*

motif) (*m/s* 2001, n° 4, p. 201). TREM-1 est exprimé spécifiquement lorsque l'inflammation est d'origine bactérienne, et très peu si elle a une autre origine (immunologique, psoriasis, etc.). C'est la stimulation des récepteurs PRR (*pattern recognition receptors*) des cellules granulo-macrophagiques par les produits bactériens qui entraîne l'expression de TREM-1. Le choc septique étant essentiellement la conséquence d'une réponse inflammatoire excessive, liée à une surproduction de TNF- α et d'IL-1 β , il était logique de penser s'y opposer en bloquant TREM-1. C'est effectivement ce que démontrent les auteurs dans deux modèles murins classiques de choc septique, induits l'un par le LPS, l'autre par une pullulation bactérienne secondaire à la ligature puis à la piqûre du cæcum, ce dernier modèle mimant au plus près la maladie humaine et permettant de s'assurer que la réponse anti-bactérienne, bénéfique, n'est pas compromise par la neutralisation de l'excès d'inflammation. Une molécule murine TREM-1 soluble (expression de la partie extracellulaire) injectée avant l'induction du choc (et même 2 à 4 heures après comme cela a été rapporté pour la neutralisation de MIF) permet la survie de 60-76 % des souris (<10 % dans le groupe contrôle) ayant un choc septique, et entraîne une baisse significative de la concentration plasmatique des deux médiateurs du choc que sont le TNF- α et l'IL-1 β . Reste à identifier quel ligand, en se couplant à TREM-1, lui permet d'activer la voie de signalisation de DAP12. Voici donc en quelques semaines deux possibles inhibiteurs d'une des plus redoutables complications d'une infection bactérienne.

- [1. Calandra T, et al. *Nat Med* 2000; 6: 164-70.]
- [2. Bouchon A, et al. *Nature* 2001; 410: 1103-7.]
- [3. Bouchon A, et al. *J Immunol* 2000; 164: 4991-5.]