



Les facteurs de transcription HIF : régulateurs clés du métabolisme du fer ?

Carole Peyssonnaud

Institut Cochin, Université Paris Descartes,
Département Endocrinologie Métabolisme et Cancer,
CNRS (UMR 8104), Paris, France.
Inserm U567,
24, rue du Faubourg Saint Jacques, 75014 Paris, France.
peyssonnaud@cochin.inserm.fr

> Le fer, cofacteur essentiel des protéines liant l'oxygène, en particulier l'hémoglobine dans les globules rouges, est un élément essentiel pour tous les organismes vivants. Le métabolisme du fer, l'érythropoïèse et le transport de l'oxygène sont par conséquent intimement interconnectés [1]. La quantité de fer dans l'organisme nécessite d'être finement régulée, une déficience en fer induisant une anémie ferriprive couplée à une hypoxie des tissus, tandis qu'un excès de fer est toxique par la génération de radicaux libres. L'hepcidine, petit peptide cationique de 25 acides aminés sécrété par le foie est le régulateur clé de l'homéostasie du fer de l'organisme [2, 3, 13] (→). Sa synthèse est fortement induite par une surcharge en fer et par l'inflammation alors qu'elle est diminuée en conditions d'anémie ou d'hypoxie [4]. L'hepcidine agit en empêchant l'export du fer des entérocytes, site de l'absorption intestinale du fer, et des macrophages, site de recyclage du fer de l'hémoglobine, en se liant et dégradant la ferroportine, la protéine exportatrice du fer présente à la membrane de ces cellules [5].

HIF, un adaptateur aux niveaux d'oxygène

Étant donné les liens entre transport d'oxygène et métabolisme du fer, des associations étroites entre la physiologie de la réponse hypoxique et le contrôle de la disponibilité en fer doivent se mettre en place. De nombreuses études ont montré que les facteurs de transcription HIF (*hypoxia inducible factors*) fonction-

nent comme des médiateurs centraux de l'adaptation cellulaire à des faibles niveaux d'oxygène [6]. L'hétérodimère HIF contient une sous-unité régulatrice α (HIF-1, HIF-2 ou HIF-3), dont l'expression est régulée par l'oxygène, et une sous-unité β appelée aussi ARNT, exprimée constitutivement. En présence d'oxygène, la sous-unité régulatrice est hydroxylée par la famille des prolyl-hydroxylases (PHD) et dégradée par la voie ubiquitine-protéasome grâce à son interaction avec le suppresseur de tumeur *von Hippel-Lindau* (vHL). En hypoxie, l'activité prolyl-hydroxylase est inhibée. La sous-unité régulatrice s'accumule et se localise dans le noyau, où elle se lie à ARNT/HIF-1 β . L'hétérodimère HIF active alors un certain nombre de gènes cibles dont les produits peuvent être classés en trois groupes fonctionnels : (1) les protéines participant à l'érythropoïèse et permettant d'augmenter l'apport d'oxygène dans les tissus (érythropoïétine [EPO], transferrine, récepteur de la transferrine...); (2) les protéines qui augmentent localement l'apport d'oxygène aux tissus (*inducible nitric oxide synthase* [iNOS], *vascular endothelial growth factor* [VEGF]...); (3) les protéines nécessaires à l'adaptation du métabolisme dans des conditions de faibles pourcentages d'oxygène (les transporteurs au glucose et la plupart des enzymes glycolytiques).

HIF, un régulateur du métabolisme du fer ?

Outre l'O₂, les PHD nécessitent la présence de fer comme cofacteur pour leurs

activités. De fait, *in vitro*, les chélateurs du fer sont souvent utilisés pour mimer les effets de l'hypoxie. *In vivo*, nous avons montré que HIF-1 α est stabilisée dans le foie de souris soumises à un régime pauvre en fer, suggérant une implication potentielle de HIF dans le *sensing* du fer par le foie (Figure 1A) [7]. Cette stabilisation de HIF est responsable de l'inhibition transcriptionnelle de l'hepcidine dans les conditions d'anémie. En effet, des souris portant une délétion ciblée de vHL (ce qui conduit à une stabilisation des facteurs HIF) dans le foie présentent une diminution drastique de l'expression de l'hepcidine, concomitante d'une augmentation de la ferroportine. Il semble que HIF-2 soit l'élément déterminant pour cette régulation car l'utilisation de souris déficientes pour HIF-1 dans le foie indique que HIF-1 est responsable seulement d'une petite fraction de la réduction d'hepcidine induite par la déplétion en fer. Le lien entre HIF et hepcidine a été renforcé par l'identification d'un site de liaison de HIF sur le promoteur de l'hepcidine (site dont la mutation abolit la régulation négative dans des expériences de transfection cellulaire) et des expériences d'immunoprécipitation de la chromatine (ChIP), montrant que HIF se lie sur le promoteur de l'hepcidine.

Des perspectives pour le traitement de l'anémie inflammatoire

Nous proposons que HIF agisse à la fois comme senseur et régulateur du fer (Figure 1). Dans ce modèle, l'anémie causant une diminution de l'oxygénation

des tissus, ainsi qu'une diminution de l'activité prolyl-hydroxylase, résulterait en une diminution de la dégradation des facteurs HIF médiée par vHL. La stabilisation de HIF engendre non seulement une diminution de l'expression de l'hepcidine et une augmentation de la transferrine, du récepteur à la transferrine [8, 9], de la céruloplasmine [10] et de l'hème-oxygénase [11]. L'activation de HIF permet donc la mobilisation rapide du fer des macrophages et des entérocytes, pour faire face à l'augmentation de l'activité érythropoïétique déclenché par l'EPO. La voie vHL/HIF participe donc à la production d'érythrocytes matures fonctionnels, permettant de corriger l'anémie. L'anémie chronique inflammatoire, complication courante chez des millions de patients souffrant de cancers, de polyarthrite rhumatoïde, d'inflammation chronique intestinale, etc., est actuelle-

ment traitée par l'injection d'EPO recombinante. Cependant, la disponibilité en fer pour l'érythropoïèse est un facteur limitant que la thérapie utilisant l'EPO recombinante seule ne peut pas résoudre. Or, nos modèles animaux ont également permis de montrer que la stabilisation de HIF empêche l'induction de l'hepcidine par les cytokines inflammatoires IL-6 et IL-1. De nombreuses recherches dans ce sens sont actuellement en cours, notamment par l'utilisation d'un inhibiteur des PHD (PHI) dans un modèle primate empêchant l'anémie induite par la phlébotomie [12]. Ainsi, en coordonnant la production d'EPO, la disponibilité en fer et en contre-carrant les effets négatifs des cytokines proinflammatoires, les stabilisateurs de HIF représenteront une nouvelle approche pour le traitement d'anémies chroniques inflammatoires. ♦

Hypoxia-inducible transcription factors (HIF): key regulators of iron metabolism?

REMERCIEMENTS

Je remercie Sophie Vaulont pour la relecture attentive et critique de ce texte et ses commentaires.

RÉFÉRENCES

1. Beaumont C. Mécanismes moléculaires de l'homéostasie du fer. *Med Sci (Paris)* 2004; 20 : 68-72.
2. Nicolas G, Bennoun M, Devaux I, et al. Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF2) knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98 : 8780-5.
3. Nicolas G, Vaulont S. Le mécanisme d'action de l'hepcidine déchiffré. *Med Sci (Paris)* 2005; 21 : 7-9.
4. Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, et al. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J Clin Invest* 2002; 110 : 1037-44.
5. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 2004; 306 : 2090-3.
6. Poellinger L, Johnson RS. HIF-1 and hypoxic response: the plot thickens. *Curr Opin Gen Dev* 2004; 14 : 81-5.
7. Peyssonnaud C, Zinkernagel AS, Schuepbach RA, et al. Regulation of iron homeostasis by the hypoxia-inducible transcription factors (HIFs). *J Clin Invest* 2007; 117 : 1926-32.
8. Lok CN, Ponka P. Identification of a hypoxia response element in the transferrin receptor gene. *J Biol Chem* 1999; 274 : 24147-52.
9. Tacchini L, Bianchi L, Bernelli-Zazzera A, Cairo G. Transferrin receptor induction by hypoxia. HIF-1-mediated transcriptional activation and cell-specific post-transcriptional regulation. *J Biol Chem* 1999; 274 : 24142-6.
10. Mukhopadhyay CK, Mazumder B, Fox PL. Role of hypoxia-inducible factor-1 in transcriptional activation of ceruloplasmin by iron deficiency. *J Biol Chem* 2000; 275 : 21048-54.
11. Lee PJ, Jiang BH, Chin BY, et al. Hypoxia-inducible factor-1 mediates transcriptional activation of the heme oxygenase-1 gene in response to hypoxia. *J Biol Chem* 1997; 272 : 5375-81.
12. Hsieh MM, Linde NS, Wynter A, et al. HIF prolyl hydroxylase inhibition results in endogenous erythropoietin induction, erythrocytosis, and modest fetal hemoglobin expression in rhesus macaques. *Blood* 2007; 110 : 2140-7.
13. Vaulont S, Labie D. GDF15 coupable de l'hypersidérémie des patients thalassémiques par extinction de l'hepcidine. *Med Sci (Paris)* 2008; 24 : 139-41.

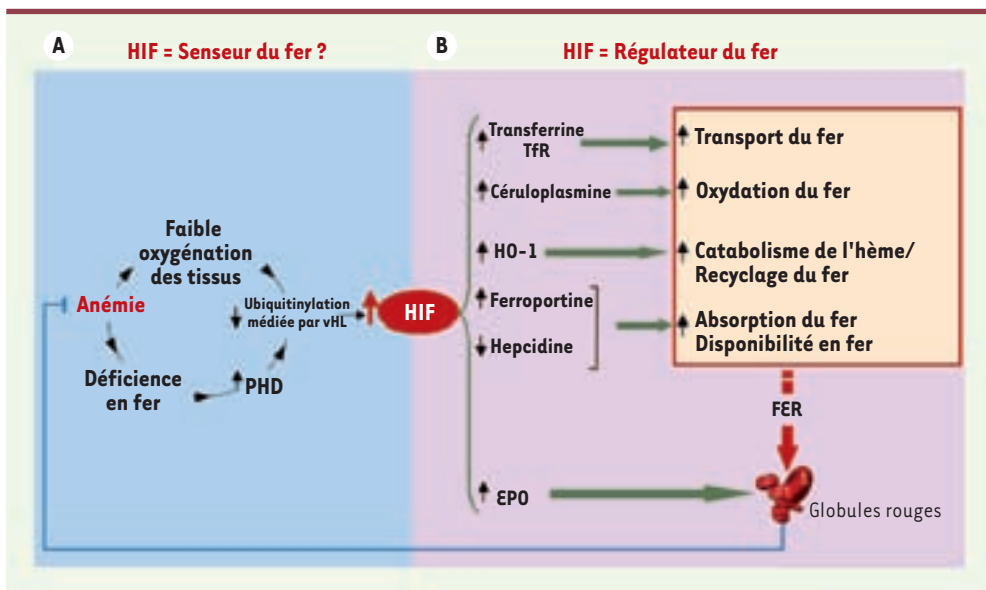


Figure 1. L'axe vHL/HIF joue un rôle central en couplant « sensing » et régulation du fer. **A.** L'anémie reflétée par une déficience en fer et une diminution de l'oxygénation tissulaire, pourrait induire une diminution de l'activité prolyl-hydroxylase et une diminution de la dégradation de HIF médiée par vHL dans les hépatocytes. **B.** HIF stabilisé induit une diminution de l'expression de l'hepcidine, une augmentation de la transferrine, du récepteur de la transferrine (TfR), de la céruloplasmine, de l'hème-oxygénase-1 (HO-1) et de la ferroportine ; conduisant ainsi respectivement à une augmentation de l'absorption intestinale du fer, de son transport, de son oxydation, de son recyclage et de son export. Une fois l'anémie supprimée, la normalisation du fer et de l'oxygénation des tissus conduit à la dégradation de HIF, qui agit alors comme un « interrupteur » du système.