

réduisent les doses présentes de Grl et provoquent la disparition progressive des structures aortiques au profit des structures veineuses. Cette étude lève ainsi la voile sur le rôle prépondérant de la voie *Notch-1* → *Gridlock* dans le déterminisme artério-veineux. Il serait passionnant d'étudier à présent le rôle de ces deux protéines dans la reprogrammation cellulaire qui se produit, chez l'adulte, après le remplacement chirurgical d'une artère endommagée par la veine saphène. ♦

Specification of angioblasts to artery or vein fate

1. Wang HU, Chen ZF, Anderson DJ. Molecular distinction and angiogenic interaction between embryonic arteries and veins revealed by ephrin-B2 and its receptor Eph-B4. *Cell* 1998; 93: 741-53.
2. Weinstein BM, Stemple DL, Driever W, Fishman MC. Gridlock, a localized heritable vascular patterning defect in the zebrafish. *Nat Med* 1995; 1: 1143-7.
3. Artavanis-Tsakonas S. Rand MD, Lake RJ. Notch signaling: cell fate control and signal integration in development. *Science* 1999; 284: 770-6.
4. Zhong TP, Rosenberg M, Mohideen MA, Weinstein B, Fishman MC. Gridlock, an *HLH* gene required for assembly of the aorta in zebrafish. *Science* 2000; 287: 1820-4.
5. Zhong TP, Childs S, Leu JP, Fishman MC. Gridlock signalling pathway fashions the first embryonic artery. *Nature* 2001; 414: 216-20.

NOUVELLE

L'hepcidine, un contrôle essentiel de l'absorption du fer

Gaël Nicolas, Sophie Vaultont

Département de génétique, développement et pathologie moléculaire, Institut Cochin, Inserm, Cnrs et Université René Descartes, Faculté de Médecine Cochin-Port Royal, 24, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France.

► L'homéostasie du fer au niveau de l'organisme repose sur une régulation fine de l'absorption intestinale du fer alimentaire (pour revue, voir [1]). Cette absorption se fait par les entérocytes mûrs situés au sommet de la villosité duodénale et met en jeu un grand nombre de protéines incluant des rédu-

(→) m/s
2000, n°6-7,
p. 833

tases, des oxydases et des transporteurs membranaires (→). L'expression intégrée et coordonnée de ces différentes

protéines dépend de signaux envoyés par l'organisme qui varient en fonction du niveau des réserves tissulaires en fer (on parle du signal *store regulator*), ou de l'activité érythropoïétique de la moelle osseuse (on parle du signal *erythroid regulator*). Ce sont les précurseurs situés dans la crypte de la villosité intestinale qui reçoivent ces signaux et qui, en se différenciant le long de la villosité en entérocytes mûrs, permettront le contrôle de l'absorption de fer. Ainsi, dans des conditions physiologiques nor-

males, les entérocytes sont-ils programmés pour s'adapter à la demande en fer de l'organisme. La nature des signaux permettant la programmation des entérocytes a longtemps été recherchée et il semble qu'une des molécules participant à cette programmation ait été récemment identifiée. Il s'agit de l'hepcidine, une protéine synthétisée dans le foie sous la forme d'un pré-propeptide et excrétée dans la circulation sous la forme d'un peptide mûr de 25 acides aminés. Le peptide circulant a été purifié indépendamment par deux groupes sur la base de ses propriétés anti-microbiennes [2, 3].

La découverte de l'implication de l'hepcidine dans le métabolisme du fer repose sur une observation inattendue de notre laboratoire faite dans un modèle de souris déficientes (souris *knock-out*) pour le facteur de transcription *USF2* (*upstream stimulatory factor*) [4]. Dès l'âge de trois mois, le foie et le pancréas de ces souris sont de couleur marron, suggérant leur surcharge en fer.

De fait, les souris *Usf2*^{-/-} développent une surcharge martiale avec un tableau clinique en tout point similaire à celui des sujets atteints d'hémochromatose. L'hémochromatose est une maladie génétique à caractère autosomique récessif liée, dans 80% des cas, à l'existence d'une mutation (C282Y) du gène *Hfe-1* (→). Cette affection se caractérise cliniquement par une hyper-absorption digestive de fer qui aboutit à son accumulation dans les tissus. Curieusement, les macrophages de la rate échappent à ce processus d'accumulation du fer. Si aujourd'hui le rôle de la protéine HFE n'est pas entièrement élucidé, on pense qu'une de ses fonctions serait d'opérer une régulation négative de la capture du fer via le complexe transferrine/récepteur de la transferrine. Les souris *Usf2*^{-/-} mimant parfaitement le phénotype du

(→) m/s
1998, n°12,
p. 1387



modèle murin d'hémochromatose réalisé par inactivation du gène codant pour la protéine HFE [5]. Or, l'expression du gène *hfe* est tout à fait normale dans le modèle *Usf2^{-/-}*. Pour trouver des cibles potentielles pouvant expliquer le développement de la surcharge martiale, nous avons entrepris la construction d'une banque soustractive de foie (souris normale *versus* souris *Usf2^{-/-}*). Le criblage de cette banque a permis l'identification de l'hepcidine et la mise en évidence de l'absence complète d'expression d'hepcidine dans le modèle des souris *Usf2^{-/-}*. Cette inhibition de l'expression du gène codant pour l'hepcidine s'explique très probablement par le fait qu'il se situe juste en aval du gène *Usf2* (à moins de 1,5 kb) sur le chromosome 7. L'expression de ce gène serait alors altérée par la présence de la cassette d'inactivation dans le gène *Usf2*.

La corrélation entre hepcidine et métabolisme du fer est fortement renforcée par les résultats récents de Pigeon *et al.* qui montrent que l'expression de l'hepcidine est activée en cas de surcharge en fer, surcharge soit provoquée (les souris soumises à un régime

riche en fer), soit génétique (souris *knock-out* pour la β 2-microglobuline)[6]. Ainsi, l'intégration de ces données suggère-t-elle un rôle inhibiteur de l'hepcidine au niveau de l'absorption intestinale de fer. Dans les modèles de surcharge, l'expression du gène codant pour l'hepcidine est augmentée pour permettre de lutter efficacement contre une absorption excessive de fer qui pourrait avoir un effet toxique pour l'organisme. Dans le modèle des souris *knock-out Usf2^{-/-}*, le gène de l'hepcidine est réprimé, la régulation négative de l'absorption du fer n'est plus opérationnelle, conduisant alors à l'accumulation du métal dans les parenchymes hépatique et pancréatique. Ainsi, l'hepcidine pourrait bien correspondre à l'hormone recherchée depuis 40 ans (le fameux *store regulator*). Cette découverte constitue maintenant le point de départ de très nombreuses recherches

d'intérêt physiopathologique, pharmacologique et clinique. Il y a fort à parier que toute situation physiopathologique conduisant à des variations de l'expression du gène codant pour l'hepcidine puisse être à l'origine d'un dérèglement de l'homéostasie du fer conduisant, suivant le cas, soit à des surcharges martiales, soit à des déficits en fer. ♦

Hepcidine controls intestinal iron absorption

1. Andrews NC. Iron metabolism: iron deficiency and iron overload. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2000 ; 1 : 75-98.
2. Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Heparin: a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem* 2000 ; 276 : 7806-10.
3. Krause A, Neitz S, Magert HJ, *et al.* LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity. *FEBS Lett* 2000 ; 480 : 147-50.
4. Nicolas G, Bennoun M, Devaux I, *et al.* Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF2) knock-out mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 ; 98 : 8780-5.
5. Zhou XY, Tomatsu S, Fleming RE, *et al.* HFE gene knock-out produces mouse model of hereditary hemochromatosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998 ; 95 : 2492-7.
6. Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B, *et al.* A new mouse liver specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *J Biol Chem* 2001 ; 276 : 7811-9.

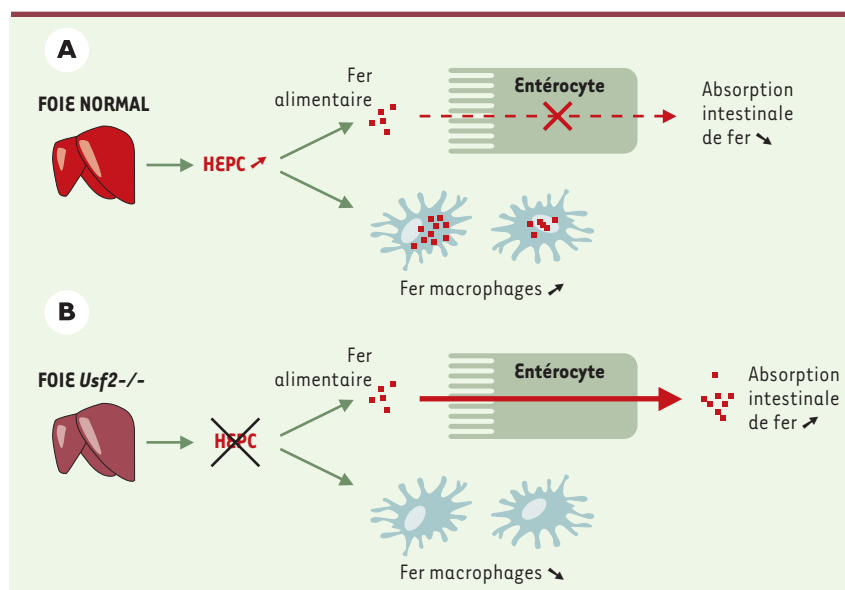


Figure 1. Modèle proposé pour le rôle inhibiteur de l'hepcidine au niveau de l'absorption intestinale de fer. **A.** En cas de surcharge alimentaire, l'expression du gène codant pour l'hepcidine (HEPC) est augmentée pour freiner l'absorption excessive du fer. **B.** Dans le modèle des souris *knock-out Usf2^{-/-}*, le gène codant pour l'hepcidine est réprimé, la régulation négative de l'absorption du fer n'est plus

opérationnelle, conduisant alors à l'accumulation du métal dans les parenchymes hépatique et pancréatique. Nous proposons également que l'hepcidine puisse participer au mouvement du fer dans les macrophages. En cas de surexpression de l'hepcidine, le macrophage retient son fer alors qu'inversement, dans des cas d'inhibition de l'hepcidine, la quantité de fer dans les macrophages est très largement réduite.