

■■■■ HIF et la réponse à l'hypoxie.

La réponse cellulaire adaptative à l'hypoxie est caractérisée par une augmentation de la glycolyse (effet Pasteur) dont la conséquence est de maintenir la production d'énergie malgré la chute des phosphorylations oxydatives mitochondriales. Dans les cellules de métazoaires, l'un des mécanismes de l'activation glycolytique est l'induction transcriptionnelle de gènes codant pour des enzymes de la glycolyse, par exemple, la phosphofructokinase, la pyruvate kinase, l'aldolase A, etc. Au niveau de l'organisme entier, cette réponse à l'hypoxie comporte l'augmentation de la production d'érythropoïétine, aboutissant à une polyglobulie; l'augmentation de la production de VEGF (*vascular endothelial growth factor*) entraînant une angiogenèse\*; une induction d'enzymes de synthèse de monoxyde d'azote (NO) et de monoxyde de carbone (CO); et une augmentation du signal dopaminergique aboutissant à l'hyperpnée, peut-être partiellement en rapport avec une activation de la transcription du gène codant pour la tyrosine hydroxylase [1]. Nous avons rapporté dans médecine-sciences que l'augmentation de la transcription du gène *EPO*, codant pour l'érythropoïétine, était contrôlée en *cis* par un *enhancer* situé en 3' du gène et capable de fixer le facteur de transcription HIF-1 (*hypoxia inducible factor 1*) [2]. HIF-1 se fixe à des séquences du type TACGTGCT, ressemblant donc à des boîtes E (CACGTG) et est un hétérodimère composé d'une sous-unité HIF-1 $\alpha$  et HIF-1 $\beta$ . HIF-1 $\beta$  est identique à la molécule ARNT (*aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator*) (*m/s n° 9, vol. 11, p. 1355*). ARNT existe également sous la forme d'un hétérodimère avec AHR (*aryl hydrocarbon receptor*) formant le facteur de transcription qui relaie la réponse aux xénobiotiques, par exemple à la dioxine (*m/s n° 9, vol. 11, p. 1355*). En revanche, HIF-1  $\alpha$  est spécifique

de la réponse à l'hypoxie. Le facteur HIF-1 semble jouer un rôle central dans la réponse transcriptionnelle à l'hypoxie: en effet, des sites de fixation de ce facteur de transcription ont été observés dans les régions régulatrices de pratiquement tous les gènes dont la transcription est stimulée par l'hypoxie. De plus, une équipe américaine de Chicago (IL) et Madison (WI) vient de publier les résultats de l'inactivation de deux allèles *Arnt/HIF-1 $\beta$*  chez la souris: le déficit total en activité HIF-1 qui en résulte entraîne une mortalité embryonnaire précoce au jour 10,5 [3]. Il existe chez les embryons *Arnt*<sup>-/-</sup> un défaut de vascularisation similaire à celui observé chez les souris déficientes en VEGF (*m/s n° 10, vol. 12, p. 1136*) [4, 5]. De fait, les cellules souches embryonnaires (cellules ES) n'augmentent pas leur expression du gène *Vegf* en réponse à l'hypoxie. Ces résultats suggèrent que l'oxygénation tissulaire et HIF-1 jouent un rôle central dans l'angiogenèse au cours du développement de l'embryon. La croissance embryonnaire pourrait entraîner une tendance à l'hypoxie tissulaire aboutissant à l'activation d'HIF-1 et à la sécrétion de VEGF, indispensable au développement de la vascularisation. et donc à l'amélioration de l'oxygénation des tissus. Une même angiogenèse hypoxique\* est probablement en jeu dans les tumeurs. Les cellules ES dépourvues d'HIF-1 sont également incapables d'augmenter la transcription des gènes codant pour un transporteur du glucose (Glut-1) et des enzymes glycolytiques en réponse à l'hypoxie, confirmant bien le caractère indispensable d'HIF-1 dans cette réponse. On ne connaît pas encore précisément les mécanismes de l'induction de l'activité HIF-1 en réponse à l'hypoxie; il semble qu'une hémoprotéine intracellulaire et des protéine kinases, notamment des tyrosine kinases de type Src, puissent être impliquées [1]. Les deux sous-unités d'HIF-1 appartiennent à la même famille de gènes: la sous-famille b-HLH-PAS (*basic helix-*

*loop-helix/PAS*). Le domaine PAS est retrouvé dans de nombreux facteurs de transcription et semble être impliqué dans des interactions protéine-protéine. Les gènes correspondants n'existent pas chez la levure, qui pourtant répond à l'hypoxie par toute une série de réactions coordonnées, notamment l'effet Pasteur. En revanche, ce facteur est retrouvé chez les insectes et semble avoir été conservé dans la majorité des métazoaires. Nous sommes maintenant en attente de maladies génétiques qui pourraient être liées à une altération des gènes codant pour les sous-unités de HIF-1. Une diminution de fonctions pourrait entraîner un défaut d'angiogenèse et une anémie alors que, à l'inverse, une mutation avec gain de fonction pourrait être associée, par l'intermédiaire d'une hyperproduction d'érythropoïétine, à une polyglobulie.

- [1. Guillemin K, Krasnow MA. *Cell* 1997; 89: 9-12.]
- [2. Lacombe C, Mayeux P. *Med Sci* 1995; 11: 947-55.]
- [3. Maltete E, et al., *Nature* 1997; 386: 403-7.]
- [4. Carmelie P, et al., *Nature* 1996; 380: 435-9.]
- [5. Ferrara N, et al., *Nature* 1996; 380: 439-42.]

\* Voir aussi la mini-synthèse de C. Frelin et al., p. 886 de ce numéro.