



Siqi Liu, BSc

Étudiante à la maîtrise en recherche clinique et translationnelle, Université McGill



Sofiya Tsyplenkova, MSc

Ancienne étudiante à la maîtrise en microbiologie et immunologie, Université McGill

Poste actuel : Assistante de recherche, Institut-Hôpital neurologique de Montréal



Carine Fillebeen, PhD

Associée de recherche, Institut Lady Davis de recherches médicales



Kostas Pantopoulos, PhD

Chercheur principal, Institut Lady Davis de recherches médicales

Professeur, Département de médecine, Université McGill



Le gène Tfr2 est nécessaire à l'induction aiguë de l'hepcidine dépendante du fer chez les souris présentant une déficience en Tfr1 dans les hépatocytes

Siqi Liu, Sofiya Tsyplenkova, Edouard Charlebois, Daniel Frederick Wallace, V Nathan Subramaniam, Carine Fillebeen et Kostas Pantopoulos

Le fer est essentiel à la vie, mais un excès de fer est toxique. Le foie maintient l'équilibre en fer en produisant de l'hepcidine, une hormone qui limite l'absorption et la distribution du fer dans l'organisme. Lorsque les niveaux de fer augmentent, l'hepcidine augmente ; lorsque le fer est rare, elle diminue. Cependant, les mécanismes précis par lesquels les cellules du foie détectent le fer et activent l'hepcidine restent flous.

Dans cette étude, nous avons examiné les rôles du récepteur 1 de la transferrine (Tfr1) et du récepteur 2 de la transferrine (Tfr2) dans l'absorption et la détection du fer. À l'aide de souris génétiquement modifiées dépourvues de Tfr1, de Tfr2 ou des deux spécifiquement dans les hépatocytes, nous avons fait plusieurs découvertes inattendues.

Ainsi, les souris présentant une perturbation spécifique des hépatocytes à la fois de Tfr1 et de Tfr2 sont viables et développent même une surcharge en fer (hémochromatose) due à une déficience en hepcidine. Il convient de noter que la surcharge en fer est moins grave que celle observée chez les souris ne présentant qu'une déficience en Tfr2 dans les hépatocytes. Nos données démontrent que les hépatocytes peuvent obtenir suffisamment de fer par des voies alternatives et ne peuvent utiliser que le gène Tfr1, mais pas le gène Tfr2, pour l'absorption du fer lié à la transferrine.

Plus important encore, nous avons découvert que Tfr2 est essentiel pour déclencher la production d'hepcidine en réponse à une augmentation soudaine de l'apport alimentaire en fer. Même lorsqu'un autre régulateur, la protéine Hfe responsable de l'hémochromatose, est devenu pleinement actif en raison de l'absence de son répresseur Tfr1, l'activation aiguë de l'hepcidine a échoué en l'absence de Tfr2. Cependant, la protéine Hfe, dont la répression avait été levée, a stimulé l'expression de l'hepcidine en réponse à un apport alimentaire chronique en fer, atténuant ainsi la surcharge en fer chez les souris présentant une perte combinée de Tfr1/Tfr2 par rapport à celles présentant uniquement une perte de Tfr2 dans les hépatocytes. Ces données suggèrent que Tfr2 et Hfe ont des fonctions qui ne se chevauchent pas en cas de surcharge chronique en fer, mais qu'elles agissent de manière coopérative pour induire l'hepcidine après une exposition aiguë au fer.

<https://doi.org/10.1182/blood.2025030054>