

ADS DE CHIMIE

THÈME : LES CHÉLATEURS DU FER ET DU CUIVRE

- Temps de préparation : 2 h
- Temps de présentation devant le jury : 15 min
- Entretien avec le jury : 25 min

DOCUMENTS FOURNIS

Article n°1 : « Les chélateurs du fer pour le traitement du cancer », p 14 à 19, l'Actualité Chimique n°403, janvier 2016.

Article n°2 : « L'utilisation des chélateurs et complexes de cuivre en biologie et en médecine », p 13 à 17, l'Actualité Chimique n°482, mars 2023.

ANNEXE

Une classification périodique des éléments est fournie.

TRAVAIL À EFFECTUER

Présenter un exposé d'une quinzaine de minutes sur « les ligands chélateurs et les complexes métalliques en médecine » en utilisant les textes fournis et en faisant appel à votre culture personnelle.

Les chélateurs du fer pour le traitement du cancer

Où en sommes-nous ?

Vincent Corcé, François Gaboriau et David Deniaud

Résumé Le cancer est depuis des décennies un enjeu de santé publique avec la recherche constante de nouvelles pistes thérapeutiques. Parmi celles-ci, la chélation des métaux impliqués dans la prolifération cellulaire, et notamment le fer, apparaît comme une stratégie prometteuse dans le développement de nouveaux candidats médicaments. Après un rappel de l'importance de l'homéostasie du fer sur la prolifération cellulaire, cet article passe en revue les différents chélateurs envisagés pour une thérapie anticancéreuse et présente des travaux développés en laboratoire avec l'importance d'associer au ligand un vecteur pour un gain de sélectivité et à l'avenir pour un traitement individualisé.

Mots-clés Fer, chélateur, 8-hydroxyquinoléine, cancer, agent antiprolifératif, vectorisation tumorale, polyamine.

Abstract Iron chelators for the treatment of cancer: where are we?

The development of new therapeutic alternatives for cancers is a major public health priority. Among the promising approaches, the iron depletion strategy based on the metal chelation in the tumoral environment has been particularly studied in the last decades. After a short description of the importance of iron for cancer cells proliferation, this paper reviews the different iron chelators developed as potential chemotherapeutics and presents the recent efforts to specifically vectorize the chelating agents in the microtumoral environment.

Keywords Iron, metal chelator, 8-hydroxyquinoline, cancer, antiproliferative agent, tumor vectorization, polyamine.

Malgré les avancées continues en termes de traitements, dépistages ou prises en charge, le cancer reste un problème majeur de santé publique, notamment à cause de l'hétérogénéité intratumorale et de la résistance chimiothérapeutique. En plus des traitements conventionnels, les efforts de la communauté scientifique portent sur la recherche de nouvelles cibles thérapeutiques et sur une plus grande sélectivité pour aller, à terme, vers un traitement individualisé.

Parmi les nouvelles orientations, certains nutriments impliqués dans de nombreux processus métaboliques font l'objet d'études comme cibles potentielles de traitements anticancéreux. La meilleure compréhension des mécanismes biochimiques a montré que les métaux de transition comme le fer, le cuivre ou le zinc, sont essentiels pour la croissance cellulaire. En raison de leur prolifération accrue, les cellules tumorales requièrent des quantités importantes de ce type de nutriments, et plus particulièrement du fer, et la perturbation du métabolisme martial au sein des cellules cancéreuses (captation accrue et élimination restreinte) contribue à leur prolifération [1]. Des études *in vitro* ont montré que des chélateurs du fer, initialement conçus pour le traitement des surcharges en fer, présentaient des propriétés antiprolifératives très intéressantes [2]. En piégeant (mobilisant) le fer à l'intérieur des tumeurs, ces molécules offrent de nouvelles perspectives pour les traitements anticancéreux. La chélation des métaux apparaît alors comme une alternative prometteuse dans le développement de nouveaux agents thérapeutiques originaux [3-5].

Le fer, indispensable à la vie

Le fer est un oligo-élément impliqué dans de nombreux processus métaboliques et est donc indispensable à la vie. Au niveau biologique, il existe sous deux états d'oxydation : le fer ferreux (Fe^{2+}) et le fer ferrique (Fe^{3+}). C'est sa facilité à

passer d'un état à l'autre qui explique qu'il est un constituant essentiel de nombreuses métalloprotéines qui exploitent cette propriété d'oxydoréduction. La quasi-totalité des organismes requiert du fer comme micronutriment car il est nécessaire à la biosynthèse de macromolécules, à la division et la prolifération cellulaire et intervient à des niveaux cellulaires très variés, comme la production d'énergie, le transport d'oxygène ou la synthèse d'ADN. Par exemple, la ribonucléotide réductase (RR), enzyme clé de la synthèse d'ADN qui catalyse la transformation des ribonucléotides en désoxyribonucléotides, possède deux atomes de fer dans son site actif [6].

Chez l'homme, le taux de fer est maintenu à un niveau constant et sa quantité totale par individu est estimée à environ quatre grammes. Dans l'organisme, le fer existe sous une forme hémique (liée à une porphyrine) au sein d'hémoprotéines, qui représente environ 80 % du fer, et sous une forme non hémique se distribuant entre protéines de stockage (ferritine et hémosidérine) et de transport (transferrine). L'homéostasie du fer est un processus finement régulé et sa dérégulation conduit à des situations de carences ou à l'inverse de surcharges délétères pour l'organisme avec production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS, « reactive oxygen species ») [7]. La formation de ROS, et plus particulièrement de radicaux hydroxyles très réactifs, selon une réaction de Fenton, induit des mutations et des dommages cellulaires importants. Comme conséquence à ces réactions, un niveau intracellulaire élevé en fer a été identifié comme facteur de risque pour le développement de cancers.

La balance parfaite : métabolisme et régulation du fer

L'absorption intestinale du fer se fait essentiellement au niveau du duodénum où le fer non hémique alimentaire,

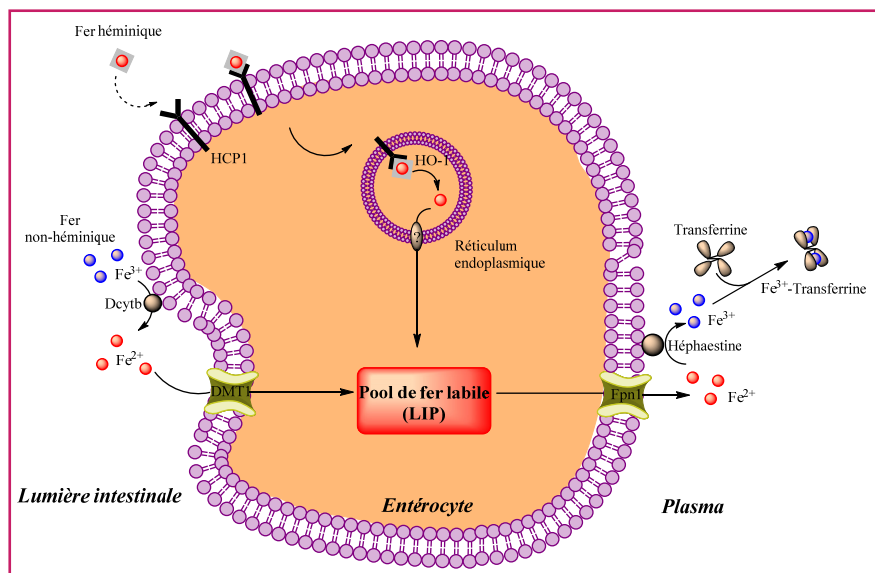


Figure 1 - Absorption intestinale du fer.

sous forme ferrique Fe^{3+} , est réduit en fer ferreux Fe^{2+} par la ferriréductase Dcytb (« duodenal cytochrome b »), puis est internalisé au niveau de la membrane apicale des entérocytes par le transporteur DMT1 (« divalent metal transporter 1 ») pour rejoindre le pool de fer labile (LIP, « labile iron pool ») (figure 1) [3].

En ce qui concerne le fer hémique, son mécanisme d'absorption est mal connu mais il ne représente qu'une faible partie du fer ingéré. L'hème serait internalisé par un transporteur membranaire spécifique, HCP1 (« heme-carrier protein 1 »), puis une fois dans le réticulum endoplasmique, le fer serait libéré par l'enzyme HO-1 (hème oxygénase 1) pour rejoindre le LIP (figure 1).

Une fois dans l'entérocyte, le fer ferreux est libéré vers la circulation sanguine par une protéine transmembranaire, la Fpn1 (ferroportine 1), oxydé en fer ferrique par une ferroxidase, l'héphaestine, puis transporté dans le plasma lié à une protéine, la transferrine [8].

Rendu dans le courant sanguin, le complexe $[(Fe^{3+})_2\text{-transferrine}]$ (holotransferrine) est capté par les cellules, par endocytose par un récepteur membranaire, le TfR1 (« transferrine receptor 1 »). L'acidification de l'endosome permet alors la dissociation des atomes de fer de la transferrine, leur réduction en fer ferreux par une ferriréductase appelée STEAP3 (« six-transmembrane epithelial antigen of the prostate-3 ») avant de rejoindre le LIP via le transporteur DMT1 présent également dans la membrane de l'endosome (figure 2, cellule saine) [3].

À partir du LIP, le fer peut être soit directement utilisé (synthèse protéique, synthèse d'ADN, synthèse mitochondriale...), soit exporté comme précédemment par la Fpn1, ou bien stocké. L'acteur principal du stockage du fer est la ferritine, un hétéropolymère constitué de 24 sous-unités, pouvant accueillir dans son centre jusqu'à 4 500 atomes de fer sous forme ferrique Fe^{3+} . Ce stock protège l'organisme contre les effets oxydants et toxiques du fer libre.

L'organisme peut mobiliser ses réserves si les besoins en fer augmentent ou si les apports sont insuffisants [9].

Bien que les pertes journalières soient compensées par l'alimentation, l'équilibre entre l'absorption, l'utilisation et le stockage du fer doit être finement régulé. L'homéostasie du fer est assurée par des mécanismes transcriptionnels et post-transcriptionnels. Ces mécanismes très complexes, qui mettent principalement en jeu le système IRE/IRP (« iron-responsive element/iron-regulatory protein ») et l'hépcidine (hormone peptidique), ne seront pas décrits plus en détail ici [10].

Dérégulation de la balance en fer et cancer [11]

Comme nous venons de le voir, en conditions physiologiques, le taux de fer est contrôlé par divers mécanismes aux niveaux hépatique, entérocytaire et macrophagique, qui

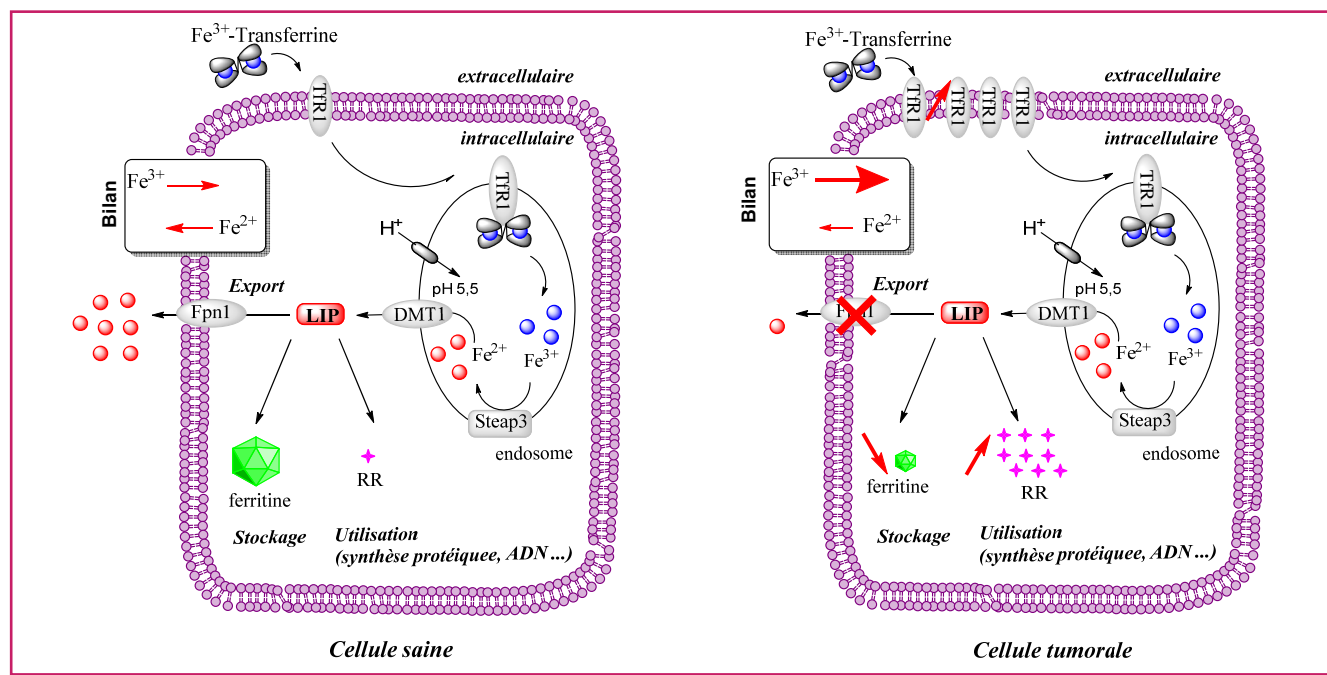


Figure 2 - Transport cellulaire du fer (d'après [3]).

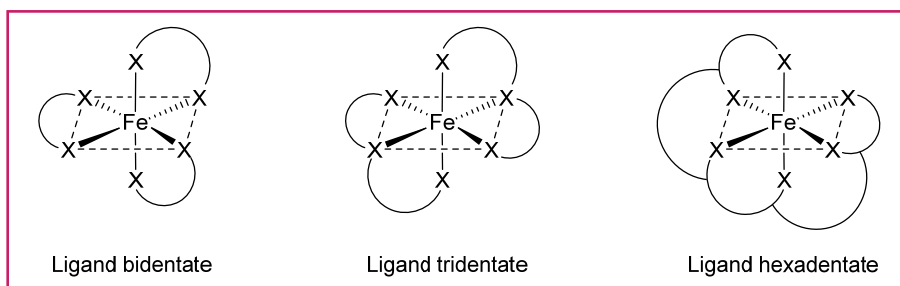


Figure 3 - Représentation schématique des chélateurs de fer possibles.

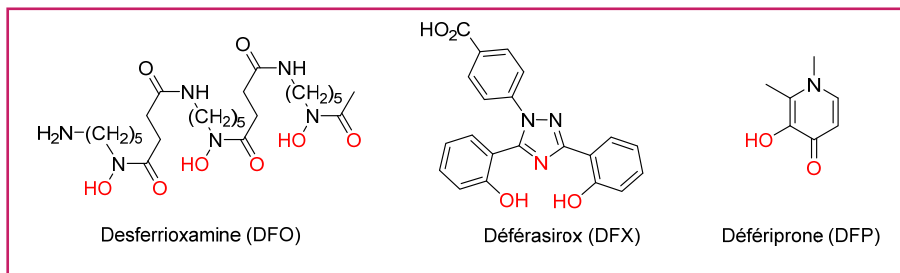


Figure 4 - Structures de différents ligands du fer utilisés en clinique.

maintiennent une balance idéale. La dérégulation de cette subtile homéostasie du fer s'inscrit dans les nombreux dysfonctionnements caractérisant les cellules cancéreuses. Bien que le fer puisse induire la formation de ROS, il n'est pas considéré carcinogène en lui-même, mais agirait comme un cofacteur qui favoriserait la progression tumorale. De nombreux travaux ont démontré la perturbation de l'homéostasie du fer dans les cellules cancéreuses, associée à la dérégulation de nombreux autres gènes. Cela induit des changements phénotypiques conférant à ces cellules un avantage de survie en stimulant leur prolifération.

Dans la plupart des cellules cancéreuses, le besoin en fer largement accru est associé à une accélération des divisions cellulaires. Dans les cellules tumorales, l'augmentation de la synthèse d'ADN explique que l'activité de la ribonucléotide réductase (RR) ainsi que son expression soient amplifiées. L'augmentation de l'expression du TfR1 permet d'augmenter l'entrée de fer dans la cellule (figure 2, cellule cancéreuse). De plus, les niveaux de Fpn1, l'expression de la ferritine et de la protéine STEAP3 sont perturbés dans les cellules cancéreuses. Ainsi au bilan, une augmentation de l'entrée de fer, une diminution de sa sortie et une perturbation de son stockage se traduisent par une accumulation du fer qui devient disponible pour la synthèse d'ADN et donc la prolifération cellulaire, ou pour la formation de ROS responsables de dommages cellulaires.

Les chélateurs du fer comme agent chimiothérapeutique

Initialement développés pour le traitement des surcharges en fer dans des cas de pathologies comme la bêta-thalassémie, il a été montré que la déplétion induite par l'utilisation de chélateurs s'accompagne d'une diminution de la croissance tumorale [12]. L'inhibition de la prolifération cellulaire a lieu par différents processus qui régulent le cycle cellulaire. En effet, les chélateurs du fer ont de nombreuses cibles moléculaires, ce qui se traduit par un impact en termes de mécanismes d'action. C'est pourquoi depuis une vingtaine d'années de nombreux chélateurs du fer ont vu le jour pour une thérapie anticancéreuse dans des études *in vitro* et *in vivo* [13-18].

Lors de la conception de chélateurs pour des applications cliniques, la sélectivité envers le fer ainsi que la stabilité en milieu physiologique des complexes formés sont d'une importance cruciale. Pour être entièrement satisfaite, la coordination du fer requiert six atomes donneurs dans une configuration octaédrique avec l'ion métallique en son centre. Lorsqu'un ligand contient deux atomes donneurs, il est dit bidentate. Pour trois atomes donneurs, on parle de ligand tridentate et pour six atomes de ligand hexadentate (figure 3).

La desferrioxamine (DFO, figure 4), sidérophore utilisé historiquement en clinique pour les traitements des surcharges en fer, est le premier chélateur du fer qui a été examiné comme anticancéreux [19]. De nombreuses études ont montré une activité antiproliférative vis-à-vis d'une grande variété de lignées tumorales. Par exemple, la DFO inhibe, *in vitro* et *in vivo*, la croissance des cellules de mélanomes et d'hépatomes en bloquant la prolifération à la phase S du

cycle cellulaire. Lors d'essais cliniques préliminaires, ce chélateur s'est avéré également efficace dans le traitement de leucémies et de neuroblastomes [20]. C'est un composé hexadentate qui possède trois motifs hydroxamate et qui forme un complexe de stœchiométrie 1:1 très stable avec Fe^{3+} , empêchant alors la formation de ROS. Cependant, la DFO possède une demi-vie plasmatique faible et une forte hydrophilie qui la rendent inefficace par voie orale, et nécessite une administration par injections sous-cutanées continues longues et douloureuses. Ces inconvénients ont conduit la communauté scientifique à trouver des ligands du fer sinon plus efficaces, du moins d'administration plus aisée.

Le déférasirox (DFX) (figure 4), molécule tridentate synthétique qui forme des complexes 2:1 avec Fe^{3+} , est utilisé en clinique en administration orale pour les traitements des surcharges sidériques secondaires et est testé sur des lignées humaines de leucémies myéloblastiques [18, 21]. Ce composé hydrophobe a montré des activités antiprolifératives *in vitro* sur des cultures cellulaires, mais les concentrations utilisées pour obtenir un effet sur l'inhibition de la synthèse d'ADN sont assez élevées. L'effet antiprolifératif du déférasirox résulte à la fois de la déplétion en fer et d'une modulation du métabolisme des polyamines, molécules ubiquitaires essentielles comme le fer à la prolifération cellulaire.

La défériprone (DFP) (figure 4), approuvée aux États-Unis pour le traitement des thalassémies, inhibe également la prolifération de cellules tumorales en culture [22]. C'est un ligand synthétique bidentate de la famille des hydroxypyridinones qui possède une forte affinité pour le fer(III) mais un manque de sélectivité plus marqué que les autres composés. Ce chélateur présente une forte toxicité qui est notamment due à la production de ROS car s'il forme des complexes de stœchiométrie 3:1 en milieu concentré et à pH physiologique, il est observé une dissociation en complexes de fer 2:1 et 1:1 en milieu dilué. Cette coordination incomplète du fer explique alors la réduction de Fe^{3+} en Fe^{2+} puis la production d'espèces radicalaires cytotoxiques.

En dehors de ces trois ligands qui ont une autorisation de mise sur le marché, il en existe de nombreux qui sont en essais cliniques plus ou moins avancés [17-23]. Les thiosemicarbazones, avec la triapine (figure 5) comme chef de file, sont des

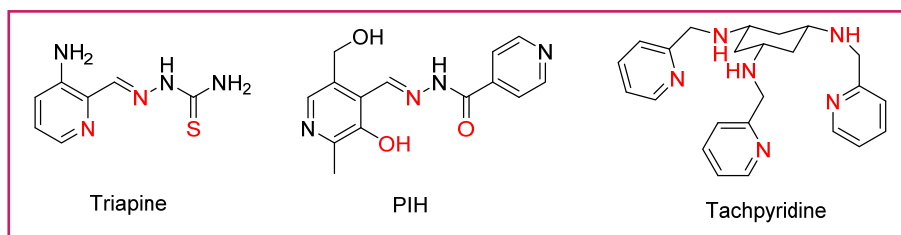


Figure 5 - Structures de différents ligands du fer utilisés en essais cliniques.

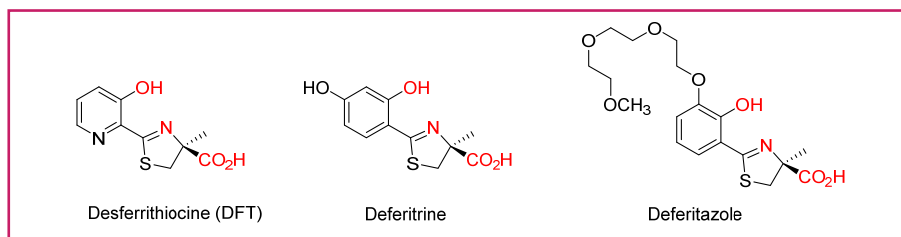


Figure 6 - Chélateurs analogues de la DFT.

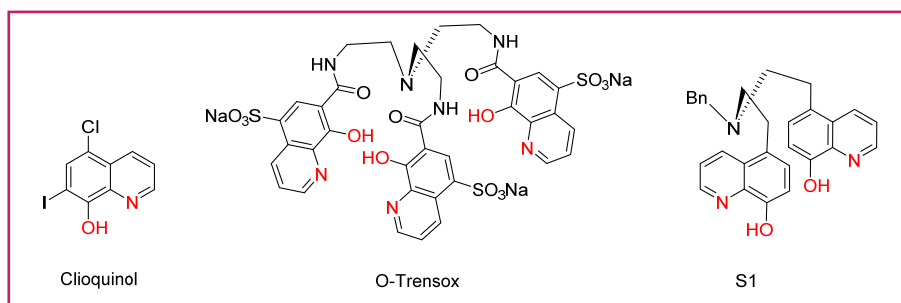


Figure 7 - Chélateurs à structures hydroxyquinoléine.

chélateurs tridentates qui ont montré des activités antiprolifératives marquées *in vitro* et *in vivo* sur une grande variété de cancers et agiraient comme un inhibiteur de la RR [24]. Ces composés sont capables de chélater le fer(III) et le fer(II) intracellulaires et d'induire une déplétion pour ce métal, mais également de générer des espèces réactives de l'oxygène responsables de leur effet antitumoral. Il y a actuellement à travers le monde 31 études cliniques sur divers cancers avec la triapine, certaines ayant montré un effet antiprolifératif beaucoup plus important que la DFO [25].

Les hydrazones sont également une classe de chélateurs développée suite aux études réalisées avec le pyridoxal isonicotinyl hydrazone (PIH, *figure 5*). Ces composés tridentates complexent fortement le fer de façon similaire à la triapine à la différence des atomes impliqués dans la coordination. Le PIH est plus efficace en termes de chélation que la DFO mais semble agir de la même façon sur l'inhibition de la synthèse d'ADN dans divers modèles cellulaires. La majorité des analogues du PIH possède un caractère lipophile, en comparaison des autres chélateurs, ce qui leur confère une bonne pénétration des membranes plasmiques et facilite leur absorption après administration orale [26].

La tachpyridine est un ligand hexadentate constitué de trois motifs pyridine reliés à un châssis moléculaire triamino-cyclohexane où la chélation est assurée par les six atomes d'azote (*figure 5*). Elle possède la capacité de chélater différents cations autres que le fer, mais des études ont montré que son effet cytotoxique est bien dû à une déplétion en fer. Sur des études *in vitro*, ce chélateur a montré une meilleure activité cytotoxique que la DFO. Il inhibe la synthèse de la

ferritine et induit l'apoptose sur un grand nombre de lignées cellulaires [27].

La desferrithiocine (DFT) (*figure 6*), sidérophore isolé de *Streptomyces antibioticus*, est un chélateur tridentate très efficace et administrable par voie orale. Par contre, sa forte toxicité se traduit par des atteintes rénales et des problèmes neurologiques. C'est pourquoi de nombreux travaux portent sur la synthèse d'analogues moins néphrotoxiques [28-29]. Des études de relations structure/activité ont montré que le remplacement de la pyridine par un noyau benzénique (deferitrine) et l'introduction d'un fragment polyéther (deferitazole) (*figure 6*) diminuaient considérablement la toxicité, même avec une prise orale deux fois par jour [30]. Le deferitazole est très prometteur et est actuellement en phase II d'essais cliniques [31-32].

Une dernière famille intéressante possède le motif 8-hydroxyquinoléine que l'on retrouve dans le chélateur O-Trensox, l'un des chélateurs du fer les plus efficaces, ainsi que dans le clioquinol, un agent anti-infectieux qui a une forte capacité chélatante (*figure 7*) [33]. Le O-Trensox est un ligand hexadentate qui forme un complexe de stœchiométrie 1:1 très stable avec le fer ferrique par coordination des trois oxygènes phénoliques et des trois azotes pyridiniques. Il a été montré que le O-Trensox est moins efficace que la DFO pour mobiliser le fer de la ferritine ou des hépatocytes, mais plus efficace pour diminuer le niveau en fer

hépatique. Ce chélateur provoque une déplétion en fer dans les cellules qui s'accompagne d'un ralentissement de la prolifération cellulaire associée à l'inhibition de la synthèse d'ADN. Devant ces propriétés intéressantes, de nombreux travaux portent sur l'élaboration d'analogues, notamment par modification des longueurs des chaînes polyéthyléniques portant les trois motifs hydroxyquinoléiniques afin de moduler la balance hydrophile/lipophile. Plus récemment, l'Institut de Recherche Servier, en collaboration avec l'équipe de F. Gaboriau, s'est intéressé à l'analogue S1 (*figure 7*) qui ne possède que deux noyaux hydroxyquinoléiniques reliés par une chaîne diéthylbenzylamine. Les essais *in vitro* effectués sur des hépatocytes humains ont montré une inhibition de la synthèse d'ADN et de la prolifération cellulaire supérieures au O-Trensox. Ainsi, le chélateur S1 présente une activité antitumorale améliorée par rapport à la molécule parente [34].

Sur la base de ces observations, nous nous intéressons à l'étude de nouveaux ligands sélectifs du Fe³⁺ issus de l'association du motif chélatant hydroxyquinoléine et de polyamines linéaires qui jouent le rôle de vecteur. En effet, un problème récurrent rencontré dans la thérapie anticancéreuse est la forte toxicité des molécules utilisées qui génère des effets secondaires importants. C'est pourquoi la délivrance spécifique de molécules thérapeutiques vers un organe, un tissu ou une cellule est devenue primordiale pour le traitement des maladies humaines et notamment cancéreuses. Nous avons ainsi développé au laboratoire des molécules chimères, que nous avons baptisées « quilamines ». Ces composés, et notamment la molécule la plus efficace, HQ1-44 (*figure 8*), possèdent un motif hydroxyquinoléine couplé en

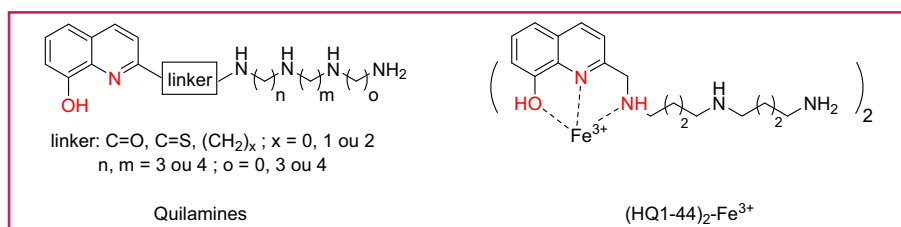


Figure 8 - Ligands vectorisés quilamines et HQ1-44.

position 2 à un espaceur porteur d'une polyamine de type spermine et spermidine [35-36].

La chaîne polyaminée joue un triple rôle : (i) elle sert dans un premier temps de taxi moléculaire pour véhiculer spécifiquement le chélateur au cœur des cellules cancéreuses qui possèdent un système de transport des polyamines (STP) suractivé ; (ii) après ciblage, elle participe à la coordination du fer par le biais de son premier atome d'azote ; (iii) et après internalisation, la chaîne polyaminée pourrait se complexer à l'ADN et augmenter ainsi l'activité antiproliférative. Le chélateur HQ1-44 possède une forte affinité pour Fe³⁺, en formant un complexe 2:1 à pH physiologique, ainsi qu'une grande sélectivité vis-à-vis d'autres métaux d'intérêt biologique. Une bonne activité antiproliférative *in vitro* des quilamines a été montrée sur plusieurs lignées cancéreuses dans la gamme des concentrations micromolaires, ainsi qu'une faible cytotoxicité et une sélectivité accrue vis-à-vis du STP sur le modèle cellulaire CHO/CHO-MG. De plus, la quilamine HQ1-44 a peu d'effet sur une lignée fibroblastique non transformée, ce qui démontre son différentiel d'activité entre cellules saines et cancéreuses et, *de facto*, son fort potentiel pour une utilisation en oncologie. La preuve du concept a été apportée par la démonstration de son activité antitumorale chez l'animal, comparable à celle du cis-platine, agent anticancéreux de référence. Contrairement au cis-platine, la quilamine HQ1-44 est dénuée de toxicité chez les souris immunodéprimées Swiss nude.

Une étude de l'activité antitumorale de HQ1-44 après activation du STP, par carence nutritionnelle et/ou pharmacocoincidence en polyamine, a confirmé le fort potentiel de ce nouveau chélateur. En effet, une diète en polyamine a été ou non associée à l'administration dans l'eau de boisson de difluorométhyl-ornithine (DFMO), inhibiteur de la synthèse des polyamines. De cette étude réalisée sur des souris Swiss nude xénogreffées par des cellules HCT116 issues d'adénocarcinome colorectal humain, il ressort que l'action conjuguée HQ1-44/DFMO couplée à une alimentation sans polyamine tendent vers un quasi arrêt de la croissance tumorale après deux semaines de traitement [37].

De l'ensemble de ces résultats, il résulte que les propriétés antiprolifératives et apoptotiques des chélateurs du fer permettent d'envisager leur utilisation comme élément adjuvant dans le traitement de certains cancers particulièrement fer-dépendant (leucémies, neuroblastomes ou cancers du sein) [8, 38]. Même si les besoins en fer des cellules néoplasiques sont plus élevés que ceux des cellules normales, il semble indispensable à l'avenir pour un traitement personnalisé de vectoriser spécifiquement les chélateurs vers les cellules tumorales.

Références

- [1] Trudu F. *et al.*, Coordination compounds in cancer: past, present and perspectives, *J. Appl. Biomed.*, **2015**, *13*, p. 79.
- [2] Cappellini M.D. *et al.*, A phase 3 study of Deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalassemia, *Blood*, **2006**, *107*, p. 3455.
- [3] Merlot A.M., Kalinowski D.S., Richardson D.R., Novel chelators for cancer treatment: where are we now?, *Antioxid. Redox Signal.*, **2013**, *18*, p. 973.
- [4] Richardson D.R. *et al.*, Cancer cell iron metabolism and the development of potent iron chelators as anti-tumour agents, *Biochim. Biophys. Acta - Gen. Subj.*, **2009**, *1790*, p. 702.
- [5] Lane D.J.R. *et al.*, Expanding horizons in iron chelation and the treatment of cancer: role of iron in the regulation of ER stress and the epithelial-mesenchymal transition, *Biochim. Biophys. Acta - Rev. Cancer*, **2014**, *1845*, p. 166.
- [6] Kolberg M., Strand K.R., Graff P., Andersson K.K., Structure, function, and mechanism of ribonucleotide reductases, *Biochim. Biophys. Acta - Proteins Proteomics*, **2004**, *1699*, p. 1.
- [7] Andrews N.C., Iron homeostasis: Insights from genetics and animal models, *Nat. Rev. Genet.*, **2000**, *1*, p. 208.
- [8] Heath J., Weiss J., Lavau C., Wechsler D., Iron deprivation in cancer: potential therapeutic implications, *Nutrients*, **2013**, *5*, p. 2836.
- [9] Honarmand Ebrahimi K., Hagedoorn P.-L., Hagen W.R., Unity in the biochemistry of the iron-storage proteins ferritin and bacterioferritin, *Chem. Rev.*, **2015**, *115*, p. 295.
- [10] Loréal O. *et al.*, Métabolisme du fer en 2012, *Rev. Francoph. Lab.*, **2012**, *2012*, p. 31.
- [11] Bystrom L.M., Rivella S., Cancer cells with irons in the fire, *Free Radic. Biol. Med.*, **2015**, *79*, p. 337.
- [12] Richardson D.R., Therapeutic potential of iron chelators in cancer therapy, *Adv. Exp. Med. Biol.*, **2002**, *509*, p. 231.
- [13] Buss J., Torti F., Torti S., The role of iron chelation in cancer therapy, *Curr. Med. Chem.*, **2003**, *10*, p. 1021.
- [14] Yu Y. *et al.*, Iron chelators for the treatment of cancer, *Curr. Med. Chem.*, **2012**, *19*, p. 2689.
- [15] Kalinowski D.S., The evolution of iron chelators for the treatment of iron overload disease and cancer, *Pharmacol. Rev.*, **2005**, *57*, p. 547.
- [16] Liu Z.D., Hider R.C., Design of clinically useful iron(III)-selective chelators, *Med. Res. Rev.*, **2002**, *22*, p. 26.
- [17] Sheth S., Iron chelation: an update, *Curr. Opin. Hematol.*, **2014**, *21*, p. 179.
- [18] Steinhäuser S. *et al.*, Complex formation of ICL670 and related ligands with Fe(II) and Fe(III), *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2004**, *2004*, p. 4177.
- [19] Kontoghiorghes G.J., New chelation therapies and emerging chelating drugs for the treatment of iron overload, *Expert Opin. Emerg. Drugs*, **2006**, *11*, p. 1.
- [20] Salis O. *et al.*, The anticancer effects of desferrioxamine on human breast adenocarcinoma and hepatocellular carcinoma cells, *Cancer Biomark.*, **2014**, *14*, p. 419.
- [21] Ohyashiki J.H. *et al.*, The oral iron chelator deferasirox represses signaling through the mTOR in myeloid leukemia cells by enhancing expression of REDD1, *Cancer Sci.*, **2009**, *100*, p. 970.
- [22] Hatcher H.C., Singh R.N., Torti F.M., Torti S.V., Synthetic and natural iron chelators: therapeutic potential and clinical use, *Future Med. Chem.*, **2009**, *1*, p. 1643.
- [23] Bergeron R.J. *et al.*, Desferrithiocin analogue iron chelators: iron clearing efficiency, tissue distribution, and renal toxicity, *BioMetals*, **2010**, *24*, p. 239.
- [24] Serda M. *et al.*, Exploring the anti-cancer activity of novel thiosemicarbazones generated through the combination of retrofragments: dissection of critical structure-activity relationships, *PLoS One*, **2014**, *9*, e110291.
- [25] Zeidner J.F. *et al.*, A phase II trial of sequential ribonucleotide reductase inhibition in aggressive myeloproliferative neoplasms, *Haematologica*, **2014**, *99*, p. 672.
- [26] Lovejoy D., Richardson D., Iron chelators as anti-neoplastic agents: current developments and promise of the PIH class of chelators, *Curr. Med. Chem.*, **2003**, *10*, p. 1035.
- [27] Turner J. *et al.*, Tachpyridine, a metal chelator, induces G2 cell-cycle arrest, activates checkpoint kinases, and sensitizes cells to ionizing radiation, *Blood*, **2005**, *106*, p. 3191.
- [28] Bergeron R.J., Wiegand J., Bharti N., McManis J.S., Substituent effects on desferrithiocin and desferrithiocin analogue iron-clearing and toxicity profiles, *J. Med. Chem.*, **2012**, *55*, p. 7090.
- [29] Rodriguez-Lucena D., Gaboriau F., Rivault F., Schalk I.J., Lescoat G., Mislin G.L.A. *et al.*, Synthesis and biological properties of iron chelators based on a bis-2-(2-hydroxy-phenyl)-thiazole-4-carboxamide or -thiocarboxamide (BHPTC) scaffold, *Bioorg. Med. Chem.*, **2010**, *18*, p. 689.
- [30] Bergeron R.J., Wiegand J., McManis J.S., Bharti N., Desferrithiocin: a search for clinically effective iron chelators, *J. Med. Chem.*, **2014**, *57*, p. 9259.
- [31] Neufeld E.J. *et al.*, A phase 2 study of the safety, tolerability, and pharmacodynamics of FBS0701, a novel oral iron chelator, in transfusional iron overload, *Blood*, **2012**, *119*, p. 3263.
- [32] Hider R.C. *et al.*, Deferitazole, a new orally active iron chelator, *Dalton Trans.*, **2015**, *44*, p. 5197.
- [33] du Moulinet d'Hardemare A., Gellon G., Philouze C., Serratrice G., Oxinobactin and sulfoxinobactin, abiotic siderophore analogues to

- enterobactin involving 8-hydroxyquinoline subunits: thermodynamic and structural studies, *Inorg. Chem.*, **2012**, *51*, p. 12142.
- [34] Lescoat G., Léonce S., Pierré A., Gouffier L., Gaboriau F., Antiproliferative and iron chelating efficiency of the new bis-8-hydroxyquinoline benzylamine chelator S1 in hepatocyte cultures, *Chem. Biol. Interact.*, **2012**, *195*, p. 165.
- [35] Corcé V., Morin E., Guihéneuf S., Renault E., Renaud S., Cannie I., Tripier R., Lima L.M.P., Julienne K., Gouin S.G., Loréal O., Deniaud D., Gaboriau F., Polyaminoquinoline iron chelators for vectorization of antiproliferative agents: design, synthesis, and validation, *Bioconjug. Chem.*, **2012**, *23*, p. 1952.
- [36] Corcé V., Renaud S., Cannie I., Julienne K., Gouin S.G., Loréal O., Gaboriau F., Deniaud D., Synthesis and biological properties of quilamines II, new iron chelators with antiproliferative activities, *Bioconjug. Chem.*, **2014**, *25*, p. 320.
- [37] Corcé V., Renaud S., Cannie I., Lepage S., Ropert M., Loréal O., Deniaud D., Gaboriau F., Tumor vectorization (by the polyamine transport system) of iron chelators with antiproliferative activity: action mechanism and antitumor efficiency of the quilamine HQ1-44 in HCT-116 cell lines, *Biochem. Pharmacol.*, **2015**, *96*, p. 179.
- [38] Vilquin P. *et al.*, Nouvelles stratégies thérapeutiques dans le cancer du sein hormono-dépendant métastatique, *Bull. Cancer (Paris)*, **2015**, *102*, p. 367.



V. Corcé



F. Gaboriau



D. Deniaud

Vincent Corcé

est post-doctorant à l'Institut Parisien de Chimie Moléculaire (IPCM), Université Pierre et Marie Curie¹.

François Gaboriau

est directeur de recherche au CNRS au Laboratoire Inserm 991 du CHU Pontchaillou et de l'Université de Rennes 1².

David Deniaud (auteur correspondant)

est professeur au Département de chimie et Laboratoire CEISAM (Chimie Et Interdisciplinarité, Synthèse, Analyse, Modélisation) de l'Université de Nantes³.

¹ IPCM, Université Pierre et Marie Curie (UPMC), 4 place Jussieu, F-75252 Paris Cedex 05.

² Inserm, UMR 991, CHRU Pontchaillou, F-35033 Rennes. Université de Rennes 1, F-35043 Rennes.

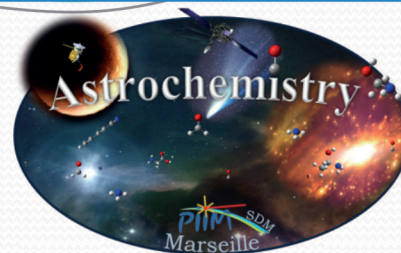
³ Département de chimie et Laboratoire CEISAM, UMR CNRS 6230, Université de Nantes, UFR des Sciences et des Techniques, 2 rue de la Houssinière, BP 92208, F-44322 Nantes Cedex 3. Courriel : david.deniaud@univ-nantes.fr

Laboratoire de Physique des Interactions Ioniques et Moléculaires (PIIM, UMR 7345)

(Aix-Marseille Université, Centre de St Jérôme)

<http://piim.univ-amu.fr/SDM-Astrochimie>

Le laboratoire PIIM s'est spécialisé dans l'utilisation de techniques spectroscopiques et analytiques pour la réalisation d'expériences d'astrochimie expérimentale et de chimie prébiotique.

**Thématiques de recherche :**

- Evolution de la matière organique dans les environnements interstellaire, cométaire et planétaire.
- Réactivité, diffusion et désorption de molécules dans des solides (glaces,...)
- Simulations expérimentales et modèles
- Photochimie en milieu astrophysique
- Chimie Prébiotique
- Spatial : Exposition d'échantillons en orbite terrestre



L'utilisation des chélateurs et complexes de cuivre en biologie et en médecine

Résumé Le cuivre est essentiel pour la plupart des êtres vivants et existe principalement dans les deux états d'oxydation Cu(I) et Cu(II). Les complexes Cu-ligand exogènes (Cu-L) ou les chélateurs capables de former des Cu-L avec le cuivre endogène sont intéressants comme outils biologiques et comme approche thérapeutique dans les maladies liées ou non au cuivre. Certains aspects fondamentaux de la chimie du cuivre en biologie sont traités ici, notamment la stabilité du complexe Cu-L en milieu biologique et son activité redox potentielle, principalement en termes d'activation du dioxygène. Enfin, l'antagonisme récemment découvert entre la stabilité et l'activation efficace du dioxygène est discuté.

Mots-clés Chimie bioinorganique, cuivre, oxydo-réduction, activation du dioxygène, thiols.

Abstract The use of copper chelators and complexes in biology and medicine

Copper is essential for most living beings and exist mainly in the two redox states Cu(I) and Cu(II). Exogenous Cu-ligand complexes (Cu-L) or chelators able to form Cu-L with endogenous Cu are of interest as biological tools and as therapeutically approach in copper related or unrelated diseases. Here some basic aspect of Cu-chemistry in biology are treated, including the stability of Cu-L in biological medium and its potential redox activity mainly in terms of dioxygen activation. Finally, the recently found antagonism between stability and efficient dioxygen activation is discussed.

Keywords Bioinorganic chemistry, copper, redox, dioxygen activation, thiols.

L'aire de jeux : le cuivre en biologie

Le cuivre est un oligo-élément essentiel pour la plupart des organismes. Son rôle principal est de servir de centre catalytique dans les enzymes, notamment en changeant d'état d'oxydation entre Cu(I) et Cu(II). Pour insérer correctement le cuivre dans les enzymes, plusieurs transporteurs sont nécessaires, incluant l'absorption, le transfert et l'excrétion à plusieurs niveaux (cellules, corps entier, etc.). Ces transporteurs sont également des protéines. Par conséquent, le cuivre est, du moins dans des conditions saines, presque exclusivement lié à des chaînes polypeptidiques, et le transfert d'une protéine à l'autre se fait par un mécanisme associatif, de sorte que, généralement, les ions cuivre ne sont jamais présents « libres », c'est-à-dire sous forme d'aquo-complexe [1-2].

Il s'agit d'une caractéristique générale des cations métalliques essentiels du bloc d, car les concentrations des ligands, des petits acides aminés aux protéines entières, sont beaucoup plus élevées que celles de ces ions métalliques. Cela permet également de contrôler la chimie de ces ions par coordination, ce qui est d'une grande importance pour le cuivre, car le complexe Cu-aquo ou le cuivre dit « lâchement lié » (par exemple lié à des acides aminés) est très efficace dans la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) (comme $O_2^{\cdot-}$, H_2O_2 , HO^{\cdot}) en présence d'agent réducteur (par ex. vitamine C) et de dioxygène [2].

Le cuivre chez l'homme

Le cuivre est un site catalytique dans des enzymes comme la cytochrome c oxydase, dernier complexe de la chaîne respiratoire, ou dans la superoxyde dismutase Cu/Zn (SOD1 et 3), une enzyme qui maintient la concentration de $O_2^{\cdot-}$ sous contrôle. Ici, le cuivre oscille entre Cu(I) et Cu(II). Une caractéristique générale est que le cuivre est principalement présent sous forme de Cu(II) au niveau extracellulaire, comme dans le sang,

qui est plus oxydant. Mais au niveau intracellulaire, en raison de la forte concentration de thiols, le Cu(II) serait immédiatement réduit en Cu(I), et de fait, à part le Cu(II) généré pendant le cycle redox dans les enzymes, le cuivre est essentiellement présent sous forme de Cu(I) – aucune preuve tangible de la présence de Cu(III) n'a été rapportée jusqu'à présent, mais si elle existe, elle est probablement limitée à un état transitoire dans la catalyse [3].

Le principal transporteur transmembranaire qui importe le cuivre est le CTR1 (« copper transporter 1 »), dont il est établi qu'il est un transporteur de Cu(I). Le CTR1 des entérocytes de l'intestin est responsable de l'absorption du cuivre de la nourriture, présent sous forme de Cu(I) et de Cu(II). Ce dernier doit d'abord être réduit pour pouvoir être absorbé par CTR1. L'arrivée du Cu(I) au niveau intracellulaire dans les entérocytes est prise en charge par un chaperon de Cu(I) (c'est-à-dire des navettes) qui amène le Cu(I) aux enzymes cibles ou à un autre transporteur transmembranaire de Cu(I), l'ATP7A. Cet ATP7A transporte le Cu(I) vers le sang où il est oxydé par un mécanisme inconnu et lié principalement à l'albumine sérique humaine (HSA) sous forme de Cu(II). Les cellules de l'organisme peuvent alors absorber le cuivre de l'albumine sérique humaine, toujours par l'intermédiaire de CTR1, après une réduction probablement induite par une réductase. Pour extraire le cuivre de l'organisme, le transporteur transmembranaire de Cu(I) ATP7B peut excréter le Cu(I) intracellulaire de la cellule hépatique vers la bile [3].

Maladies liées au cuivre

- *La maladie de Wilson (MW)* : il s'agit d'une maladie génétique due à des mutations du transporteur ATP7B qui entraînent son dysfonctionnement. En conséquence, le cuivre ne peut être excrété par la bile et s'accumule lentement dans l'organisme. Si elle n'est pas traitée, cette maladie est mortelle à un jeune âge [4].

- **Maladie de Menkes (MM)** : ici, la maladie est due à des mutations dans le transporteur ATP7A, responsable du transport du cuivre nutritionnel des entérocytes (intestin) vers la circulation sanguine. Cela conduit à un manque de cuivre dans l'organisme [2].

- **Le cuivre dans la maladie d'Alzheimer (MA)** : dans la maladie d'Alzheimer, il semble qu'il y ait plutôt un déséquilibre du cuivre, et non pas un manque ou une surcharge globale comme dans les maladies de Menkes ou de Wilson. Le cuivre s'accumule dans les plaques amyloïdes extracellulaires, principalement constituées de peptides agrégés appelés amyloïde- β . Le cuivre ainsi lié est censé être impliqué dans le stress oxydatif de la maladie d'Alzheimer par la production catalytique d'espèces réactives de l'oxygène (ROS). En revanche, il semble que la quantité de cuivre soit amoindrie au niveau intracellulaire. Ainsi, une stratégie thérapeutique consiste à ramener le cuivre lié à l'amyloïde- β et à d'autres sources extracellulaires dans les cellules, où il devrait être réintégré dans le circuit cellulaire du Cu [5].

- **Le cuivre dans le cancer** : plusieurs cancers ont une teneur cellulaire en cuivre plus élevée, qui semble également rendre cet élément plus disponible. On pense que la demande plus élevée en cuivre est justifiée car les cellules cancéreuses convertissent plus d'énergie et sont soumises à un stress oxydatif plus important, dans lequel la cytochrome c oxydase et la superoxyde dismutase (SOD) sont respectivement impliquées. Deux stratégies opposées sont à l'étude : l'une consiste à priver les cellules cancéreuses de cuivre, afin d'entraver leur conversion énergétique et d'inhiber la SOD antioxydante ; l'autre consiste à essayer de piéger le cuivre « supplémentaire » des cellules cancéreuses (qui rendent l'élément plus enclin à la production de ROS), en utilisant des ligands chélateurs [6].

- **Le cuivre dans les bactéries** : la plupart des bactéries n'ont pas besoin de cuivre dans le cytoplasme (pas de Cu-enzyme présente), mais l'élément est primordial dans le périplasma où résident des Cu-enzymes essentiels. Par analogie avec le corps humain, la forte teneur en thiol dans le cytoplasme des bactéries maintient le cuivre à l'état redox (I), mais dans le périplasma, plus oxydant, le Cu(II) est probablement présent. Le cuivre exogène peut pénétrer dans le périplasma par une voie inconnue (transporteur, porines ?), soit sous forme de Cu(II), soit sous forme de Cu(I), selon l'environnement (aérobie/anaérobie). Le cuivre entre ensuite dans le cytoplasme (par une voie inconnue) où il se trouve à l'état de Cu(I) réduit. Ce Cu(I) peut ensuite être extrudé dans le périplasma ou à l'extérieur sous forme de Cu(I) par des transporteurs. Dans le périplasma, ce Cu(I) peut alors être inséré dans les enzymes à cuivre. Un facteur de transcription peut détecter le Cu(I) dans le cytoplasme et, en cas d'augmentation de la concentration de Cu(I), induire l'expression des systèmes d'extrusion du métal [7] (voir figure 1).

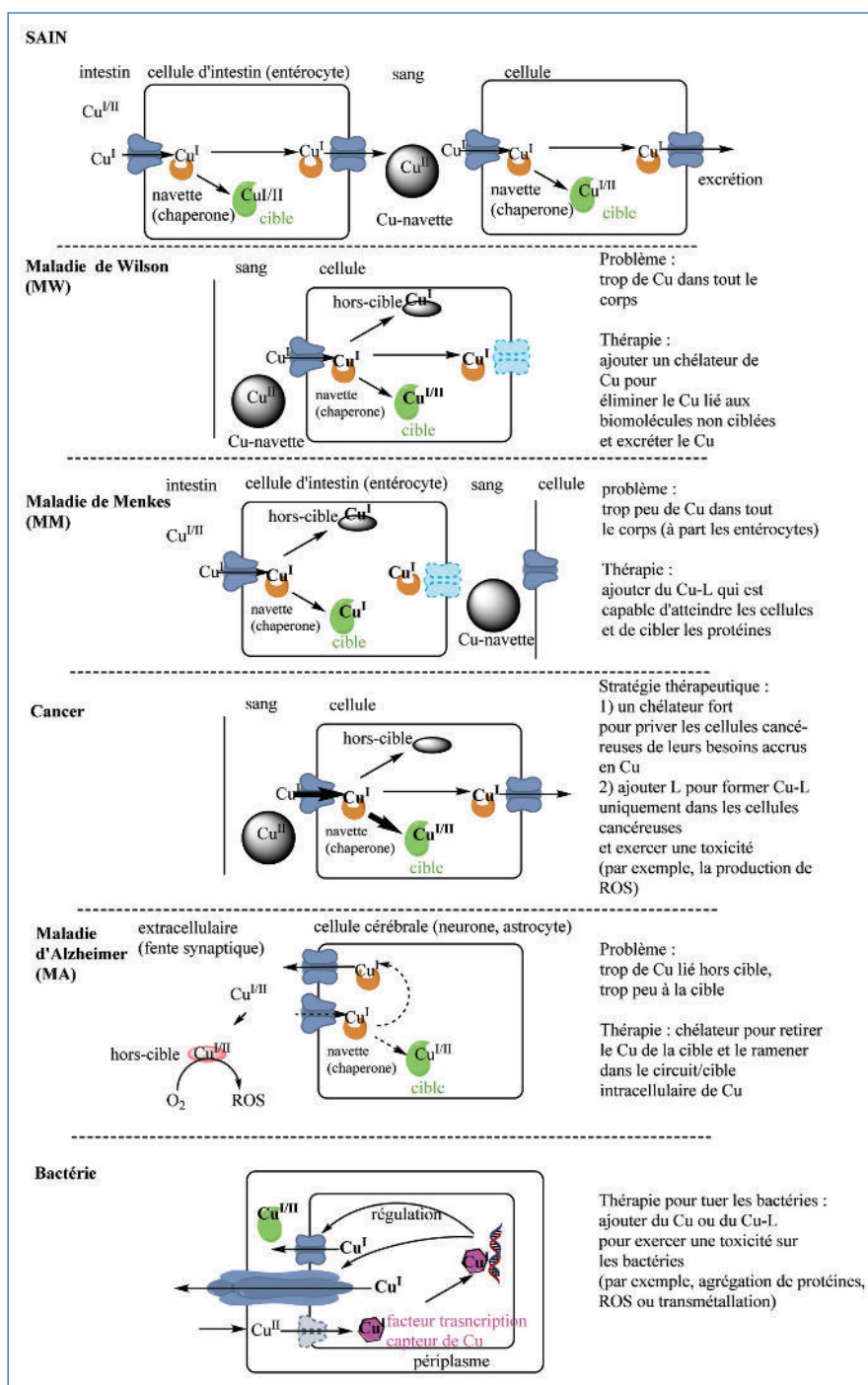


Figure 1 - Schémas très simplifiés du métabolisme du cuivre chez l'homme sain et dans plusieurs maladies, ainsi que chez les bactéries.

Règles, équipements et jouets pour l'aire de jeux : chimie du cuivre, chélateurs et complexes Cu-ligand

Chimie du cuivre

Une caractéristique assez prononcée du cuivre est que les deux principaux états redox, Cu(I) et (II), ont une chimie de coordination très différente, en termes de préférence pour le type de ligands et de géométrie (tableau 1). Ceci peut avoir différents impacts, tels que :

- il est assez facile de fabriquer des ligands avec une forte sélectivité pour l'un des états redox par rapport à l'autre (Cu(I) ou Cu(II)) ;
- il est difficile de fabriquer un ligand qui se lie très fortement à l'un ou l'autre des états redox ;
- le changement de l'état redox peut être exploité pour modifier la géométrie de coordination et donc provoquer des mouvements ;

	Cu(I)	Cu(II)
Géométrie préférée	Digonal, trigonal, tétraédrique ou penta-coordonné	Plan carré, avec un ou deux ligands axiaux plus faibles
Ligands biologiques préférés	Thiolates > thioéther, amines > oxygène	Amines, soufre > oxygène
Stabilité en milieu aérobie	Facilement oxydable	Stable
Stabilité dans l'eau (pH 7)	Pas stable (disproportionation)	Stable
Solubilité dans l'eau	$K_5^{\text{CuOH}} = 2 \cdot 10^{-15}$	$K_5^{\text{Cu(OH)}}_2 = 2,5 \times 10^{-19}$
Interaction avec les thiols	Peut se lier fortement aux thiols Pas de disproportionation disperse plus Oxydation lente par O_2	Est réduit en Cu(I) par les thiols
Affinités typiques du Cu à pH 7,4 des protéines qui sont présentes sans Cu, et donc capables de lier le Cu provenant du Cu-L ajouté	Cytosol et noyau log Kd' - 16 to - 20 Cu « libre » calculé dans les bactéries 10^{-21} M	HSA dans le sang log Kd' - 13 Cu « libre » calculé dans le sang 10^{-15} M

Tableau I - Chimie de coordination du cuivre.

Classe	État redox préféré	Potentiel redox	Extracellulaire/périplasma	Intracellulaire (haute teneur en thiols)	Dissociation du Cu du ligand intracellulaire	Exemples	Applications
A	Cu(II)-L	Très bas < - 0,3 ?	Stable (si log Kd' ^a < - 14 pour Cu(II))	Pas de réduction ou très lente > 10^5 s	Pas de relargage ou très lente	Cu(II)-at-sm	MW, MA, cancer
B	Cu(II)-L	Bas ~ -0,3 - -0,1	Stable (si log Kd' < - 14 pour Cu(II))	Réduction lente ($10^{3/5}$ s)	Libération lente de Cu(I)	Cu(II)-gt-sm	MM, MA, bactérie
C	Cu(I/II)-L	~ 0 - 0,3	Que stable si log Kd' de Cu(II) ET Cu(I) bas	Réduction rapide de Cu(II)	Libération rapide de Cu(I)	Cu(II)-Phen ₂	Cancer, bactérie
D	Cu(I)-L	Haut > 0,5	Stable	Stable si log Kd' < -17 à 20	Stable si Kd' très bas, sinon relargage	MoS ₄ ²⁻ BC et BCS	MW, cancer

Tableau II - Classification des complexes Cu-L bioactifs.

^aLog Kd' : constante de dissociation (Kd) à pH 7,4.

- le potentiel redox du Cu(I/II) dépend fortement de la géométrie de coordination et du type de ligand, le potentiel redox peut donc être réglé sur une large gamme.

Classes de Cu-L

À partir de la chimie de coordination discutée ci-dessus et pour la suite de la discussion, nous pouvons classer les complexes Cu-L bioactifs en quatre classes, A-D (tableau II). Il s'agit d'une classification artificielle et les frontières ne sont pas clairement définies car les propriétés changent progressivement (« incrémentales »). Elle est principalement basée sur le potentiel redox, à savoir quel état redox du cuivre est le plus stabilisé et la réactivité face à une concentration élevée de thiols (comme on en trouve dans les cytosols). La classification est censée faciliter la rationalisation des différentes applications.

Denticité

En raison de l'effet chélate, l'affinité augmente généralement avec la denticité du ligand et avec le cycle de chélation (les cycles à cinq et six chaînons, incluant le métal, sont préférés). Comme les affinités de Cu(I) et Cu(II) des protéines dans les systèmes biologiques sont assez élevées (voir tableau I),

des ligands de plus grande denticité sont nécessaires pour être compétitifs. Les ligands monodentés se dissocient classiquement aux concentrations biologiques pertinentes (voir tableau III).

Chélateurs

L'intérêt pour les chélateurs du cuivre est multiple. L'idée est que le chélateur lie le cation métallique dans le système biologique et effectue ensuite l'action souhaitée. L'action recherchée peut être l'excrétion de cuivre dans la maladie de Wilson (MW), la privation de cuivre dans le cancer, ou la captation du cuivre extracellulaire et son transport intracellulaire où il est libéré.

Dans tous les cas, la question de la sélectivité se pose, c'est-à-dire que le chélateur ne cible que le cuivre et non les autres ions métalliques essentiels, principalement le Zn(II), le Fe(II/III), etc. La question du ciblage de Cu(I) ou Cu(II) est également cruciale en raison de leur chimie de coordination différente, et donc de la conception appropriée du chélateur.

On peut citer l'exemple de la triéthylènetétramine (également appelée TETA, trientine ou triène), un ligand bien adapté au Cu(II) car il répond au type de ligand préféré (azote), à la géométrie (plan carré) et possède des cycles de coordination







		Exemples	Affinité	Échange de(s) ligand(s)	Stabilité dans le milieu biologique (plasma, cytosol, etc.)
Monodentate			Bas	Rapide	Dissociation presque complète
Bidentate	1:1 et 1:2	Phen			Souvent dissociation d'au moins un ligand Un complexe ternaire peut être formé
Tridentate	1:1 1:2 ou un ligand externe	PyTSC			Les ligands les plus forts peuvent être stables
Tétradentate/ou plus	Souvent sphère de coordination saturée	bisTSC			Souvent stable
			Haut	Lente	

Tableau III - Classification des ligands.

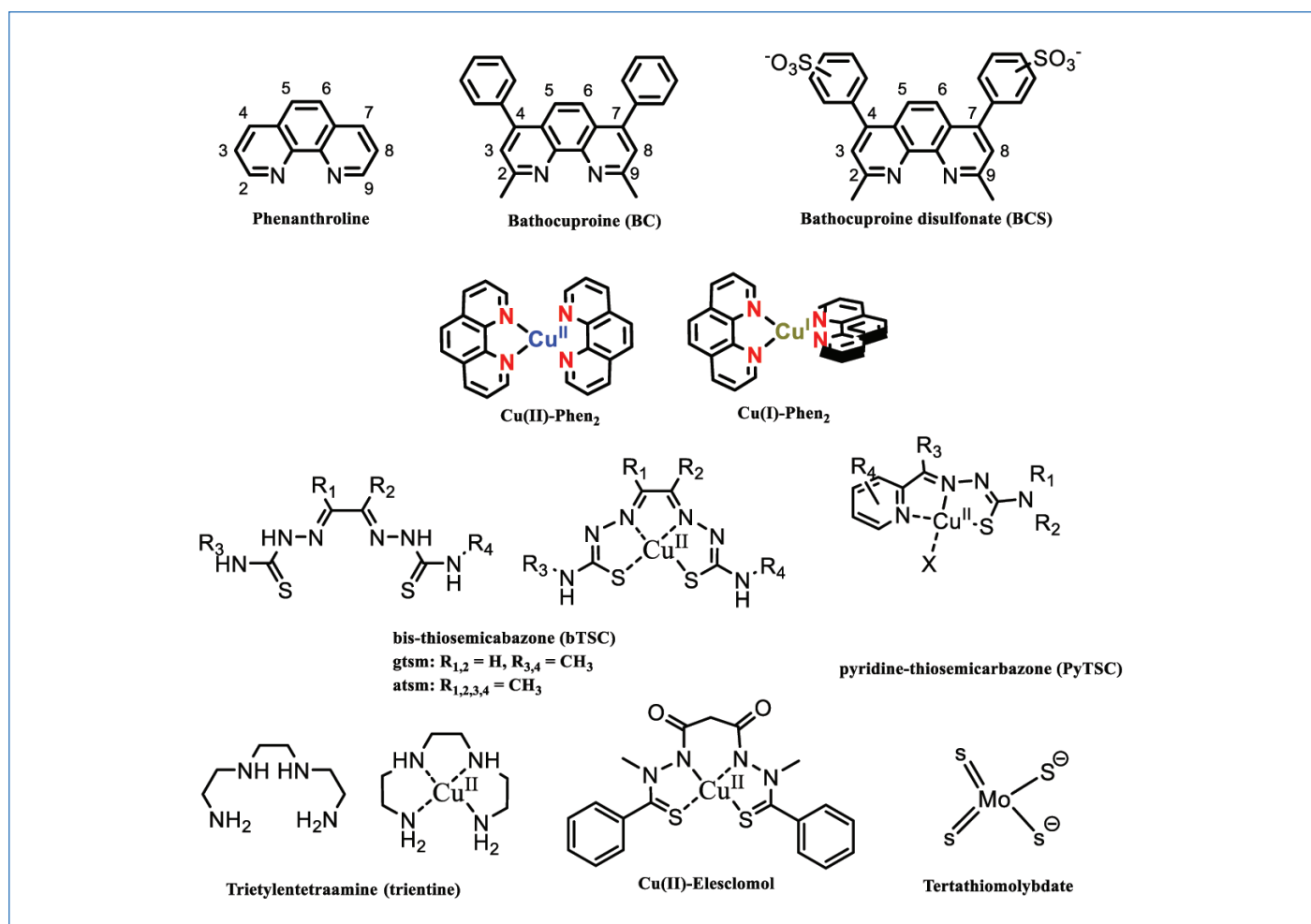


Figure 2 - Ligands discutés et complexes Cu-L.

à cinq chaînons favorisés (tableau I et figure 2). L'inadaptation aux autres ions métalliques présents, en particulier Zn(II), est tout aussi importante pour la sélectivité. Zn(II) préfère le tétraèdre dans un complexe de coordinance 4. En effet, la trientine présente une forte sélectivité pour Cu(II) par rapport à Zn(II) ou Fe(III), les métaux de bloc d les plus abondants aux endroits les plus oxydants chez l'homme. Cependant, dans les organismes où le nickel est un métal essentiel, la sélectivité devient plus difficile, car Ni(II) peut aussi adopter favorablement une géométrie plan carré. La liaison sélective de Cu(I) semble se produire pour MoS₄²⁻.

- *Maladie de Wilson (MW)* : des chélateurs puissants (Cu(I) ou Cu(II)) sont nécessaires pour lier l'excès de cuivre car l'affinité de l'élément pour des biomolécules, comme le glutathion (GSH) ou l'albumine sérique humaine, même à des concentrations de l'ordre du millimolaire, est forte. De plus, les composés ne doivent pas être redox actifs car ils pourraient produire des espèces réactives de l'oxygène (ROS). Les classes A ou D du tableau II semblent être les plus appropriées. Une évacuation efficace du corps est également nécessaire.

- *Maladie d'Alzheimer (MA)* : dans la MA, l'approche consiste souvent à éliminer le Cu(II) de l'amyloïde- β de manière

sélective, pour former un complexe extracellulaire stable sans activité redox afin d'éviter les ROS. Le complexe doit ensuite passer la membrane vers le cytosol et être réduit par la forte teneur en thiol, du Cu(II) en Cu(I), qui est ensuite libéré. Ce sont les caractéristiques classiques des complexes de la classe B, et un exemple de ces chélateurs est le ligand gtsm (tableau II). La classe A pourrait être utile en raison de leur libération très lente. Les composés de classe D (chélateurs forts de Cu(I)) sont également étudiés, sur la base du raisonnement selon lequel il se peut que le Cu(I) soit également lié à l'amyloïde- β , au moins pendant le cycle redox conduisant aux ROS.

- *Cancer* : des stratégies consistent à séquestrer le cuivre intra- ou extracellulaire avec des chélateurs de Cu(I) ou Cu(II) très puissants et sélectifs. Il peut être intéressant de noter que les complexes Cu-L formés dans les cellules cancéreuses ou à proximité sont redox actifs et produisent des ROS pour tuer les cellules cancéreuses. Par conséquent, toutes les classes peuvent être utiles, tant que la sélectivité des composés du cuivre pour les cellules cancéreuses par rapport aux cellules saines est élevée.

- *Capteurs pour Cu(I) et Cu(II)* : la détection des changements dans les concentrations de cuivre est un outil très approprié pour comprendre le métabolisme de cet élément. Comme les concentrations de cuivre sont relativement faibles, la luminescence (fluorescence ou phosphorescence) est souvent utilisée pour la détection en raison de sa grande sensibilité. De tels capteurs nécessitent plusieurs propriétés dont les plus importantes sont la sélectivité pour le Cu(I) ou le Cu(II), une affinité pour entrer en compétition avec les molécules natives de liaison au cuivre, et une cinétique suffisamment rapide. Il s'agit donc classiquement de la classe A pour Cu(II) et de la classe D pour Cu(I), avec une forte affinité (le plus souvent 4 ou plus) pour être compétitif [8].

Complexes de Cu (Cu-L)

- *Maladie de Menkes (MM)* : l'objectif des travaux menés sur la maladie de Menkes est d'amener le cuivre dans les organes, et plus précisément dans les cellules et leurs compartiments (réticulum endoplasmique ou mitochondries). On recherche donc un Cu(II)-L perméable à la membrane, qui soit stable dans le sang (pas de dissociation ou de transmétallation) et qui ne libère que lentement le Cu(I) en intracellulaire. Les composés de la classe B semblent les plus adaptés et en effet, l'élesclomol, un chélateur de ce type, a montré des résultats prometteurs chez des souris modèles [9].

- *Cancer* : les complexes de cuivre qui montrent une sélectivité contre le cancer sont souvent conçus pour activer l'O₂ afin de produire des ROS et/ou de dégrader l'ADN/ARN, les protéines... Le processus se fait en général via un mécanisme redox actif (activation de l'O₂) et non par hydrolyse. Ce sont les caractéristiques des composés de classe C.

- *Bactéries* : les composés classiques sont les classes B perméables aux cellules, qui conduisent à l'accumulation de cuivre intracellulaire. La classe C est également utilisée, mais la contribution de l'activité redox n'est pas claire. Il semble que la production directe de ROS cytosolique ne soit pas un mécanisme majeur et que l'agrégation de protéines induite par le cuivre soit importante [10]. La production de ROS pourrait être encore le cas dans le périplasme dans des conditions aérobies. Contrairement aux applications dans les maladies humaines, où la libération lente de cuivre peut être un avantage, dans les bactéries, il semble qu'une libération trop lente ne soit pas souhaitée, car le Cu-L peut être expulsé

plus rapidement. C'est le cas de Cu-atsm (classe A), qui est moins toxique que Cu-gtsm (classe B).

Les interdits de l'aire de jeux : incompatibilité entre l'activité redox et la stabilité ?

Nos travaux plus récents suggèrent qu'il y a une incompatibilité entre le fait d'avoir un complexe Cu-L efficace pour l'activation redox du dioxygène d'une part et la stabilité contre la dissociation d'autre part [10]. C'est certainement un problème à résoudre dans le cytosol ou le noyau riches en thiols. Il est possible de fabriquer des Cu-L stables qui résistent à la dissociation par les thiols. Ils doivent appartenir soit à la classe A, c'est-à-dire qu'ils stabilisent tellement l'état Cu(II) que les thiols ne sont pas capables de le réduire, soit à la classe D, et dans ce cas, ils ont une affinité au Cu(I) supérieure aux protéines capables de lier facilement le Cu(I) (chaperons ou métallothionéines). Cette affinité peut être mesurée par la constante de dissociation, K_d' , qui permet d'évaluer et de hiérarchiser la force des interactions entre biomolécules, ici estimée à $\log K_d'$ de -16 à -20 (à pH 7,4).

Mais ce sont les complexes Cu-L de classe C qui sont, de par leurs propriétés redox actives, des activateurs de dioxygène efficaces. Cette classe évolue facilement entre les états redox, car la coordination est adaptée aux deux degrés d'oxydation, Cu(I) et Cu(II). Mais cela a un prix à payer, car la chimie de coordination est tellement différente pour Cu(I) et Cu(II) que cette coordination est un compromis, et donc les affinités sont plus faibles pour chaque état redox par rapport aux ligands optimisés pour un seul état⁽¹⁾. Or plusieurs protéines sont tout à fait optimisées pour la liaison de Cu(I) dans le cytosol. En conclusion, parce qu'elles peuvent effectuer un cycle redox efficace, les classes C sont rapidement réduites en Cu(I), puis le Cu(I) est transféré aux protéines de plus haute affinité (chaperons ou métallothionéines) [10].

Au niveau extracellulaire, la compétition se situe au niveau du Cu(II), et les protéines se liant facilement au Cu(II) (albumine sérique humaine, HSA), elles ont une affinité plus faible par rapport à l'intracellulaire ($\log K_d' \sim 13$). Il devrait donc être plus facile d'obtenir un complexe Cu-L redox actif efficace, mais cela reste un défi. L'une des raisons est la concentration très élevée ($\sim 0,6$ mM) de HSA dans le sang [8].

Existe-t-il une solution ? L'une d'elles consiste à regarder comment la nature s'y prend. Par exemple, la superoxyde dismutase Cu/Zn, SOD1 est une enzyme à cuivre redox active, présente dans le cytosol au niveau intracellulaire. La clé ici est l'inertie du composé Cu-L. Le cuivre est incorporé pendant le repliement et, une fois le repliement terminé, la structure de la protéine est encore stabilisée par une liaison disulfure. De plus, le substrat O₂⁻ est très petit et il n'y a qu'un canal étroit pour que le substrat atteigne le site du cuivre. Cela entrave l'approche de concurrents pour la fixation du cuivre, tels que les thiols ou les protéines. Comme indiqué ci-dessus, le transfert de cuivre entre molécules biologiques fonctionne via un mécanisme associatif. Une solution serait donc de fabriquer des complexes Cu-L très encombrés stériquement, mais cela pourrait n'être valable que pour de très petits substrats.

Une autre solution pourrait être de trouver un compromis entre la stabilité et l'activité, c'est-à-dire un complexe de cuivre qui n'est que légèrement actif du point de vue redox (par exemple, de classe B et non C), mais qui présente une stabilité suffisante contre la dissociation [11]. Une activité plus faible peut être suffisante à l'échelle du temps biologique,

en particulier lorsque l'activité redox est exercée dans le bon compartiment et/ou la bonne molécule cible. Une telle solution nécessite une localisation précise et/ou une interaction sélective avec la cible recherchée (par exemple, la peroxydation des lipides insaturés dans les membranes).

En conclusion, une meilleure compréhension de la chimie de coordination du cuivre, du rôle des chélateurs et des processus d'oxydo-réduction, en considérant la richesse des milieux biologiques notamment en thiol, est essentielle pour concevoir de nouvelles molécules dont les propriétés thérapeutiques devraient se révéler fructueuses pour essayer de traiter efficacement des pathologies lourdes et complexes.

L'auteur remercie tous les collaborateurs actuels et anciens, les membres du groupe, les étudiants et les collègues pour toutes les interactions, l'aide et les collaborations sans lesquelles l'article n'aurait pas été possible, ainsi que les agences de financement (icFRC, IDEX Strasbourg, ANR, USIAS).

⁽¹⁾ Le compromis dans Phen (phénanthroline) est basé sur le fait que ce ligand est seulement bidentate. Ainsi la complexation par deux Phen permet l'adaptation à Cu(I) et Cu(II) (figure 2) par un mouvement de deux Phen entre les deux géométries. Mais l'effet chélate est beaucoup plus faible comparé à un ligand avec une denticité supérieure, et donc ces complexes se dissocient souvent (au moins un Phen) dans des systèmes biologiques. Les ligands tétradentés profiteraient pleinement de l'effet chélate, mais la géométrie devrait être un compromis (entre plan carré et tétraédrique), ce qui diminue l'affinité par rapport à une géométrie optimisée (une géométrie de compromis est trouvée dans les cupredoxines/centres Cu de type I. Ces complexes sont stables contre la dissociation, car une protéine entière contribue à stabiliser la liaison Cu sur le plan thermodynamique et cinétique.

[1] S. Lutsenko, Copper trafficking to the secretory pathway, *Metalomics*, **2016**, 8, p. 840-852.

[2] M.T. Maung *et al.*, The molecular and cellular basis of copper dysregulation and its relationship with human pathologies, *FASEB J.*, **2021**, 35 p. 1-50.

[3] B.-E. Kim, T. Nevitt, D.J. Thiele, Mechanisms for copper acquisition, distribution and regulation, *Nat. Chem. Biol.*, **2008**, 4, p. 176-185.

[4] P. Delangle, E. Mintz, Chelation therapy in Wilson's disease: from d-penicillamine to the design of selective bioinspired intracellular Cu(I) chelators, *Dalt. Trans.*, **2012**, 41, p. 6359-70.

[5] E. Atrián-Blasco *et al.*, Cu and Zn coordination to amyloid peptides: from fascinating chemistry to debated pathological relevance, *Coord. Chem. Rev.*, **2018**, 371, p. 38-55.

[6] D. Denoyer, S. Masaldan, S. La Fontaine, M.A. Cater, Targeting copper in cancer therapy: 'Copper That Cancer', *Metalomics*, **2015**, 7, p. 1459-76.

[7] A. Giachino, K.J. Waldron, Copper tolerance in bacteria requires the activation of multiple accessory pathways, *Mol. Microbiol.*, **2020**, 114, p. 377-390.

[8] E. Falcone *et al.*, Extracellular Cu²⁺ pools and their detection: from current knowledge to next-generation probes, *Coord. Chem. Rev.*, **2021**, 433, p. 213727.

[9] L.M. Guthrie *et al.*, Elesclomol alleviates Menkes pathology and mortality by escorting Cu to cuproenzymes in mice, *Science*, **2020**, 368, p. 620-625.

[10] A. Santoro *et al.*, The glutathione/metallothionein system challenges the design of efficient O₂-activating copper complexes, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2020**, 59, p. 7830-35.

[11] E. Falcone *et al.*, Copper-catalyzed glutathione oxidation is accelerated by the anticancer thiosemicarbazone Dp44mT and further boosted at lower pH, *J. Am. Chem. Soc.*, **2022**, 144, p. 14758-768.

Peter FALLER,

Professeur de chimie, responsable de l'équipe « Biométaux et chimie biologique » à l'Institut de chimie (UMR 7177), Université de Strasbourg/CNRS.



Peter FALLER a reçu le prix Chercheur confirmé 2021 de la division SCF Chimie de coordination.

* pfaller@unistra.fr

WILEY-VCH

Chemistry
Europe

Your research is important
and needs to be shared with the world

Articles published open access have higher readership
Articles are cited more often than comparable subscription-based articles
All articles freely available to read, download and share.

Submit your paper today.

www.chemistry-europe.org

Classification Périodique

légende

masse atomique en $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ (1)

numéro atomique

nom

symbole (2)

notes : (1) basé sur le ^{12}C

(2) état physique du corps pur simple à 25°C et 1,013 bar :

Fe = solide ; O = gaz ; Br = liquide ; Te = préparé par synthèse

période	Classification Périodique																																														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18																													
I	1 1,0 H Hydrogène																	2 4,0 He Hélium																													
II	3 6,9 Li Lithium	4 9,0 Be Béryllium											5 10,8 B Bore	6 12,0 C Carbone	7 14,0 N Azote	8 16,0 O Oxygène	9 19,0 F Fluor	10 20,2 Ne Néon																													
III	11 23,0 Na Sodium	12 24,3 Mg Magnésium											13 27,0 Al Aluminium	14 28,1 Si Silicium	15 31,0 P Phosphore	16 32,1 S Soufre	17 35,5 Cl Chlore	18 39,9 Ar Argon																													
IV	19 39,1 K Potassium	20 40,1 Ca Calcium	21 45,0 Sc Scandium	22 47,9 Ti Titane	23 50,9 V Vanadium	24 52,0 Cr Chrome	25 54,9 Mn Manganèse	26 55,8 Fe Fer	27 58,9 Co Cobalt	28 58,7 Ni Nickel	29 63,5 Cu Cuivre	30 65,4 Zn Zinc	31 69,7 Ga Gallium	32 72,6 Ge Germanium	33 74,9 As Arsenic	34 79,0 Se Sélénium	35 79,9 Br Brome	36 83,8 Kr Krypton																													
V	37 85,5 Rb Rubidium	38 87,6 Sr Strontium	39 88,9 Y Yttrium	40 91,2 Zr Zirconium	41 92,9 Nb Niobium	42 95,9 Mo Molybdène	43 99 Tc Technétium	44 101,1 Ru Ruthénium	45 102,9 Rh Rhodium	46 106,4 Pd Palladium	47 107,9 Ag Argent	48 112,4 Cd Cadmium	49 114,8 In Indium	50 118,7 Sn Étain	51 121,8 Sb Antimoine	52 127,6 Te Tellure	53 126,9 I Iode	54 131,3 Xe Xénon																													
VI	55 132,9 Cs Césium	56 137,3 Ba Baryum	57 138,9 La Lanthane	72 178,5 Hf Hafnium	73 180,9 Ta Tantale	74 183,9 W Tungstène	75 186,2 Re Rhénium	76 190,2 Os Osmium	77 192,2 Ir Iridium	78 195,1 Pt Platine	79 197,0 Au Or	80 200,6 Hg Mercure	81 204,4 Tl Thallium	82 207,2 Pb Plomb	83 209,0 Bi Bismuth	84 210 Po Polonium	85 210 At Astate	86 222 Rn Radon																													
VII	87 223 Fr Francium	88 226 Ra Radium	89 227 Ac Actinium	<table border="1"> <tr> <td>58 140,1 Ce Cérium</td> <td>59 140,9 Pr Praséodyme</td> <td>60 144,2 Nd Néodyme</td> <td>61 145 Pm Prométhium</td> <td>62 150,4 Sm Samarium</td> <td>63 152,0 Eu Europium</td> <td>64 157,3 Gd Gadolinium</td> <td>65 158,9 Tb Terbium</td> <td>66 162,5 Dy Dysprosium</td> <td>67 164,9 Ho Holmium</td> <td>68 167,3 Er Erbium</td> <td>69 168,9 Tm Thulium</td> <td>70 173,0 Yb Ytterbium</td> <td>71 175,0 Lu Lutétium</td> </tr> <tr> <td>90 232,0 Th Thorium</td> <td>91 231,0 Pa Protactinium</td> <td>92 238,0 U Uranium</td> <td>93 237,0 Np Neptunium</td> <td>94 242 Pu Plutonium</td> <td>95 243 Am Américium</td> <td>96 247 Cm Curium</td> <td>97 247 Bk Berkélium</td> <td>98 251 Cf Californium</td> <td>99 254 Es Einsteinium</td> <td>100 253 Fm Fermium</td> <td>101 256 Md Mendélévium</td> <td>102 254 No Nobélium</td> <td>103 257 Lr Lawrencium</td> </tr> </table>																58 140,1 Ce Cérium	59 140,9 Pr Praséodyme	60 144,2 Nd Néodyme	61 145 Pm Prométhium	62 150,4 Sm Samarium	63 152,0 Eu Europium	64 157,3 Gd Gadolinium	65 158,9 Tb Terbium	66 162,5 Dy Dysprosium	67 164,9 Ho Holmium	68 167,3 Er Erbium	69 168,9 Tm Thulium	70 173,0 Yb Ytterbium	71 175,0 Lu Lutétium	90 232,0 Th Thorium	91 231,0 Pa Protactinium	92 238,0 U Uranium	93 237,0 Np Neptunium	94 242 Pu Plutonium	95 243 Am Américium	96 247 Cm Curium	97 247 Bk Berkélium	98 251 Cf Californium	99 254 Es Einsteinium	100 253 Fm Fermium	101 256 Md Mendélévium	102 254 No Nobélium	103 257 Lr Lawrencium
58 140,1 Ce Cérium	59 140,9 Pr Praséodyme	60 144,2 Nd Néodyme	61 145 Pm Prométhium	62 150,4 Sm Samarium	63 152,0 Eu Europium	64 157,3 Gd Gadolinium	65 158,9 Tb Terbium	66 162,5 Dy Dysprosium	67 164,9 Ho Holmium	68 167,3 Er Erbium	69 168,9 Tm Thulium	70 173,0 Yb Ytterbium	71 175,0 Lu Lutétium																																		
90 232,0 Th Thorium	91 231,0 Pa Protactinium	92 238,0 U Uranium	93 237,0 Np Neptunium	94 242 Pu Plutonium	95 243 Am Américium	96 247 Cm Curium	97 247 Bk Berkélium	98 251 Cf Californium	99 254 Es Einsteinium	100 253 Fm Fermium	101 256 Md Mendélévium	102 254 No Nobélium	103 257 Lr Lawrencium																																		

(H Bépa, chimie PCSI)