l'homéostasie du cuivre : une voie pour le traitement de la maladie d'alzheimer (1/2)

publié le 17.05.21 |par anne robert

cet article en deux volets présente une nouvelle voie de recherche en chimie médicinale pour le traitement de la maladie d'alzheimer, pathologie neuro-dégénérative affectant près d'un million de personnes en france.

le premier volet de cet article (ci-dessous) traite du rôle du cuivre dans la maladie d'alzheimer et présente des molécules conçues pour réguler sa concentration au sein de l'organisme d'un malade. le second volet expose le principe de ce traitement et les résultats très encourageants obtenus avec ces molécules.

1. la maladie d'alzheimer : un défi majeur en chimie médicinale

environ 35 millions de personnes dans le monde (près d'un million en france) souffrent actuellement de la maladie d'alzheimer (ma), pathologie neurodégénérative qui se traduit par une perte progressive et irréversible des fonctions cognitives et du langage, et des modifications profondes de la personnalité conduisant à une dépendance totale des malades. dans une faible proportion des cas, la maladie a une origine génétique et familiale, et apparaît précocement. dans la majeure partie des cas (> 98 %), la maladie est sporadique, développée à un âge avancé, et liée aux multiples causes et paramètres du vieillissement. son incidence augmente donc fortement avec l'espérance de vie, et l'on estime que le nombre de malades pourrait atteindre 100 millions en 2050 [1]. les mécanismes biochimiques de cette maladie neurodégénérative sont complexes et loin d'être totalement élucidés.

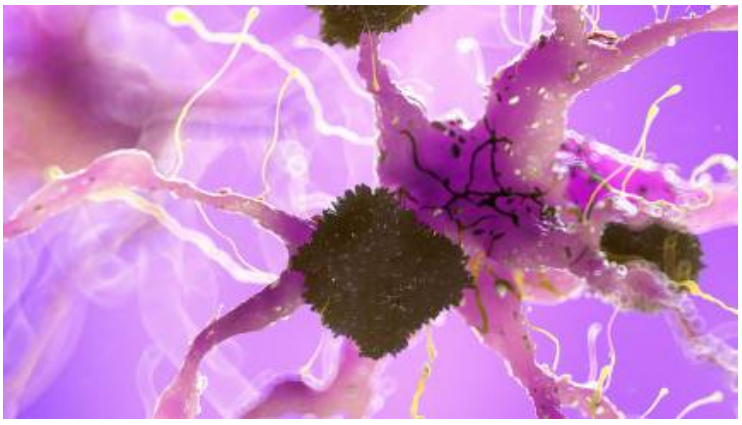


figure 1 - plaque amyloïde sur un neurone

auteur(s)/autrice(s) : science photo library / sciepro source : science photo library

les plaques séniles (figure 1), constituées de peptide b-amyloïde[1] agrégé, et les neurofibrilles de protéine tau phosphorylée sont deux types de lésions identifiées lors

de l'examen post mortem du cerveau des patients atteints de ma. ces phénomènes pathologiques ont donc été considérés comme des cibles potentielles de médicaments [2,3]. mais, malgré des efforts et des financements considérables depuis une vingtaine d'années, tant de la recherche académique que de l'industrie pharmaceutique, il n'y a actuellement aucun médicament efficace contre la ma, et les essais cliniques sont infructueux [4]. il faut donc rechercher d'autres cibles thérapeutiques afin de mettre au point des médicaments capables d'inhiber l'évolution de la ma dès les stades précoces, c'est-à-dire avant la formation importante de déficits neurologiques irréversibles. c'est l'un des défis majeurs de la chimie médicinale actuelle.

2. le cuivre dans la maladie d'alzheimer

l'examen des plaques amyloïdes montre que la concentration en cuivre de celles-ci est environ 6 fois plus élevée que la moyenne d'un cerveau sain (il y a davantage de fer aussi, d'ailleurs, mais c'est une autre histoire...). avec d'autres facteurs, la défaillance de l'homéostasie[2] (c'est-à-dire la régulation) du cuivre dans le cerveau des patients est susceptible de produire un « stress oxydant » délétère, responsable de la destruction des neurones et de l'état inflammatoire du cerveau des patients.

2.1. réduction de l'oxygène par un métal de transition de bas degré d'oxydation : le stress oxydant

tous les organismes aérobies[3], sont confrontés à une difficulté majeure : la nécessité vitale du dioxygène et le caractère potentiellement toxique de cette molécule lorsque sa réactivité échappe à un strict contrôle physiologique. en effet, la réduction complète du dioxygène (mettant en jeu 4 électrons et produisant de l'eau, selon la demi-équation $o_2 + 4\ h^+ + 4\ e^- = 2\ h_2o$) n'a pas lieu en une seule étape.

la réduction partielle, électron par électron, produit des espèces réduites, réactives, de l'oxygène (figure 2) ; ces espèces partiellement réduites sont appelées reactives oxygen species ou ros en anglais.

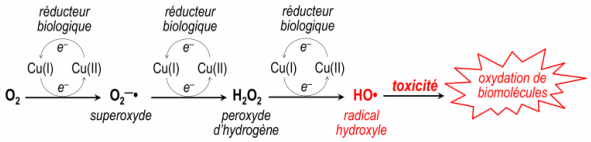


figure 2 - réduction du dioxygène par un métal de transition de bas degré d'oxydation ; exemple du cuivre (i). production catalytique de radicaux hydroxyle toxiques.

auteur(s)/autrice(s) : anne robert

la toxicité propre de l'anion superoxyde $o_2^{-\bullet}$ et du peroxyde d'hydrogène h_2o_2 sont faibles parce qu'il existe des enzymes qui régulent leurs concentrations (superoxyde dismutases pour $o_2^{-\bullet}$ et catalase pour h_2o_2) ; en revanche, le radical hydroxyle $ho^\bullet$, produit de la réduction à trois électrons de o_2, est toxique à faible concentration pour

les cellules, du fait de sa forte réactivité quel que soit le substrat, et de l'absence d'enzyme spécifique de détoxification.[4] cette réduction du dioxygène peut être effectuée par des métaux endogènes[5] ayant une activité oxydo-réductrice, tels que le fer[6] et le cuivre, lorsque, du fait d'une situation pathologique, leur réactivité échappe à un contrôle physiologique normal. dans un milieu intracellulaire réducteur, cette production catalytique extrêmement efficace de radicaux hydroxyle ho• conduit à la mort cellulaire. c'est ce que l'on appelle le « stress oxydant » ; c'est l'un des éléments des processus qualifiés médicalement d'inflammatoires.

2.2. toxicité des complexes cu-aβ

l'homéostasie du cuivre est perturbée dans le cerveau des patients atteints de ma. une quantité anormale de ce métal est stocké dans les plaques amyloïdes et la production de radicaux ho•, catalysée par le cycle redox cu(i)/cu(ii) « incontrôlé », conduit à la mort des neurones. ce processus entraîne une consommation excessive de réducteurs physiologiques, ce qui accentue le stress oxydant généré. de plus, la séquestration du cuivre dans les complexes cu-amyloïdes induit un défaut de ce métal dans d'autres compartiments cérébraux[7] [5]. la restauration de l'homéostasie du cuivre est donc une cible pharmacologique potentielle.

3. restauration de l'homéostasie du cuivre : une voie thérapeutique

le défi consiste à mettre au point des chélateurs capables d'extraire le cuivre piégé dans les amyloïdes pour le remettre à la disposition des protéines (enzymes et transporteurs) contenant normalement du cuivre, et de réduire ainsi le stress oxydant induit par les complexes cu-amyloïdes. de plus, pour envisager d'en faire des médicaments, ces chélateurs doivent être :

1. capables de passer la barrière hémato-encéphalique après une administration orale,
2. spécifiques pour le cuivre,
3. sans effet sur l'activité des enzymes ou protéines à cuivre physiologiques [6].

3.1. conception de ligands spécifiques

nous avons conçu des molécules possédant un squelette 8-aminoquinoléine (figure 3).

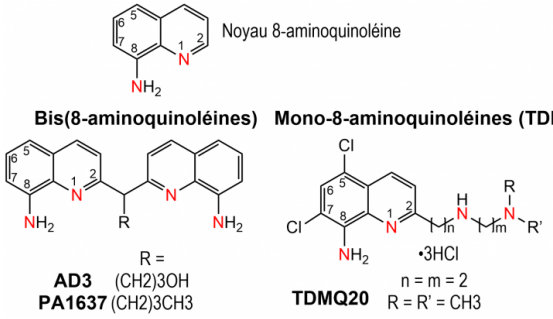


figure 3 - bis(8-aminoquinoléines) et mono-8-aminoquinoléines (tdmq), chélateurs spécifiques du cuivre(ii)

auteur(s)/autrice(s) : anne robert

la série initiale, constituée de bis(8-aminoquinoléines), offre au cuivre une coordination

tétradentate par 4 atomes d'azote (n4) : deux atomes d'azote intracycliques et deux provenant des groupes c8-amino (figure 3). dans le but d'améliorer la solubilité et les propriétés thérapeutiques de ces chélateurs du cuivre, une seconde série de molécules dites tdmq (pour « tetradentate monoquinolines ») a été mise au point. les tdmq sont constituées d'un squelette 8-aminoquinoléine (2 atomes d'azote coordinants) et d'une chaîne latérale variable comportant deux sites chélateurs supplémentaires (figure 3).

ces ligands ont une très forte affinité pour le cu(ii), avec des constantes d'affinité apparentes de 14 à 16 à ph physiologique (en valeur logarithmique, tableau 1) [7,9].

constantes d'affinité pour le cu(ii) et le zn(ii) de quelques chélateurs de type bis(8-aminoquinoléines) et 8-aminoquinoléines (tdmq). la sphère de coordination du métal dans les complexes m(ii)--l est indiquée (elle est déterminée par diffraction rx sur des monocristaux de chaque complexe).

	métal				
	cu(ii)		zn(ii)		
ligand l	sphère de coordination	log (k_{aff}) à ph = 7,4	sphère de coordination	log (k_{aff}) à ph = 7,4	sélectivité cu/zn
tdmq20	(a) $n_4(cl)$	16,5	n_2cl_2	4,2	12,3
	(b) $n_4(oh_2)$				
tdmq22	$n_4(cl_2)$	15,1	non déterminée	4,6	10,5
tdmq37	$n_4(cl)$	17,1	n_2cl_2	5,2	11,9
ad3	$n_4(cl)$	16,5	-	< 4,0	> 12,5
pa1637	n_4	16,7	-	< 4,0	> 12,5

leur sélectivité pour le cuivre par rapport au zinc est également très forte, puisque l'affinité pour cu(ii) est de 10 à 12 ordres de grandeur plus élevée que l'affinité pour zn(ii) [8]. cette sélectivité est un critère important dans la mesure où le cerveau est un organe riche en zn(ii), qui joue un rôle important dans le fonctionnement des synapses.

3.2. mode d'action de ces ligands

in vitro, à faible concentration, ces chélateurs l extraient immédiatement et totalement le cu(ii) complexé par un peptide amyloïde pour donner le complexe cu^{ii}-l [10]. par une suite de réactions, le cu(ii) est ensuite transféré au glutathion, puis à d'autres protéines de l'organisme fonctionnant avec ce métal, afin de restaurer l'homéostasie du cuivre.

4. bibliographie commune aux deux volets

1. world alzheimer report 2015. the global impact of dementia – an analysis of prevalence, incidence, cost and trends. https://www.alz.co.uk/research/worldalzheimerreport2015.pdf ; disponible, 20 juillet 2020.
2. d. j. selkoe, j. hardy. the amyloid hypothesis of alzheimer's disease at 25 years. *embo mol. med.* 2016, 8, 595-608.
3. tomiyama, t.; matsuyama, s.; iso, h.; umeda, t.; takuma, h.; ohnishi, k.; ishibashi, k.; teraoka, r.; sakama, n.; yamashita, t.; nishitsuji, k.; ito, k.; shimada, h.; lambert, m. p.; klein, w. l.; mori, h. a mouse model of amyloid β oligomers: their contribution to synaptic alteration, abnormal tau phosphorylation, glial activation and neuronal loss in vivo. *j. neurosc.* 2010, 30, 4845-4856.
4. cummings, j. l.; travis, m.; zhong, k. alzheimer's disease drug-development pipeline: few candidates, frequent failures. *alzheimer's res. ther.* 2014, 6, 37-43.
5. bayer, t. a.; schäfer, s.; simons, a.; kemmling, a.; kamer, t.; tepest, r.; eckert, a.; schüssel, k.; eikenberg, o.; sturchler-pierrat, c.; abramowski, d.; staufenbiel, m.; multhaup, g. dietary cu stabilizes brain superoxide dismutase 1 activity and reduces aβ production in app23 transgenic mice. *proc. natl. acad. sci. usa* 2003, *100*, 14187-14192.
6. liu, y.; nguyen, m.; robert, a.; meunier, b. metal ions in alzheimer's disease: a key role or not? *acc. chem. res.* 2019, *52*, 2026-2035.
7. acc. chem. res. 2015, *48,* 1332-1339.
8. nguyen, m.; robert, a.; sournia-saquet, a.; vendier, l.; meunier, b. characterization of new specific copper chelators as potential drugs for the treatment of alzheimer's disease. *chem. eur. j.* 2014, *20*, 6771–6785.
9. nguyen, m.; bijani, c.; martins, n.; meunier, b.; robert, a. transfer of copper from an amyloid to a natural copper-carrier peptide with a specific mediating ligand. *chem. eur. j.* 2015, *21*, 17085-17090.
10. nguyen, m. ; robert, a.; sournia-saquet, a.; vendier, l.; meunier, b. the necessity of having a tetradentate ligand to extract copper(ii) ions from amyloids. *chemistryopen* 2015, *4*, 27-31.
11. zhang, w.; huang, d.; huang, m.; huang, j.; wang, d.; liu, x.; nguyen, m.; vendier, l.; mazères, s.; robert, a.; liu, y.; meunier, b. preparation of new tetradentate copper chelators as potential anti-alzheimer agents. *chemmedchem* 2018, *13*, 684-704.
12. zhang, w.; liu, y.; hureau, c.; robert, a.; meunier, b. n4-tetradentate chelators efficiently regulate copper homeostasis and prevent ros production induced by copper-amyloid-beta-1-16, even in the presence of an excess of zinc. *chem. eur. j. 2018, 24, 7825-7829.*
13. https://www.prnewswire.com/news-releases/prana-biotechnology-announces-preliminary-results-of-phase-2-imagine-trial-of-pbt2-in-alzheimers-disease-253173581.html. prana biotech, communiqué de presse du 31 mars 2014. disponible, 21 juillet 2020.
14. cherny, r. a.; atwood, c. s.; xilinas, m. e.; gray, d. n.; jones, w. d.; mclean, c. a.; barnham, k. j.; volitakis, i.; fraser, f. w.; kim, y.-s.; huang, x.; goldstein, l. e.; moir, r. d.; lim, j. t.; beyreuther, k.; zheng, h.; tanzi, r. e.; masters, c. l.; bush, a. i. treatment with a copper-zinc chelator markedly and rapidly inhibits beta-amyloid accumulation in alzheimer's disease transgenic mice. *neuron* 2001*, 30,* 665-676.

15. andersson, d. a.; gentry, c.; moss, s.; bevan, s. clioquinol and pyrithione activate trpa1 by increasing intracellular zn^{2+}. *proc. natl. acad. sci. usa* 2009, *109*, 8374-8379.

16. nguyen, m. ; vendier, l. ; stigliani, j.-l. ; meunier, b. ; robert, a. structures of copper and zinc complexes of pbt2, a chelating agent evaluated as potential drug for neurodegenerative diseases. *eur. j. inorg. chem.* 2017, 600-608.

17. ceccom, j.; coslédan, f.; halley, h.; francès, b.; lassalle, j.-m.; meunier, b. copper chelator induced efficient episodic memory recovery in a non-transgenic alzheimer's mouse model. *plos one* 2012, *7*, 43105.

18. huang, j.; nguyen, m.; liu, y.; robert, a.; meunier, b. the tdmq regulators of copper homeostasis do not disturb cu,zn-sod and tyrosinase activity, nor the cu(iii) cofactor vitamin b12. *eur. j. inorg. chem.* 2019, 1384-1388.

CRÉDITS

AUTEUR(S)/AUTRICE(S)

anne robert

directrice de recherche au cnrs travaillant sur le rôle des métaux ayant une activité oxydo-réductrice en biologie, surtout fer et cuivre : oxydations biomimétiques, peroxydes à activité antipaludique, et homéostasie du cuivre comme traitement potentiel de la maladie d'alzheimer.

MISE EN LIGNE

claire vilain

responsable éditoriale de culturesciences-chimie

PARTENAIRE(S)

notes

1 le peptide β-amyloïde est un peptide de 40 à 42 acides aminés, localisé principalement dans le cerveau. la séquence de l'amyloïde β42 est : h - asp - ala - glu - phe - arg - his - asp - ser - gly - tyr - glu - val - his - his - gln - lys - leu - val - phe - phe - ala - glu - asp - val - gly - ser - asn - lys - gly - ala - ile - ile - gly - leu - met - val - gly - gly - val - val - ile - ala - oh. la présence conjointe d'agrégats de β-amyloïde et de protéine tau hyperphosphorylée sont considérés comme des signes de la maladie d'alzheimer.

2 le terme "homéostasie" désigne la "stabilisation, chez les organismes vivants, des différentes constantes physiologiques". d'après *le petit robert*, nouvelle édition revue, corrigée et mise à jour pour 1986.

3 le terme "aérobie" désigne un "individu ayant besoin d'air ou d'oxygène pour se développer". d'après *le petit robert*, nouvelle édition revue, corrigée et mise à jour pour 1986.

4 le radical hydroxyle réagit à la vitesse de diffusion avec des substrats de très divers : hydroxylation d'aromatiques, arrachement de h•, suivi d'oxydations radicalaires en chaîne sur les structures aliphatiques, etc...

5 endogène : qui existe naturellement (et nécessairement) à l'intérieur de l'organisme.

6 lorsque le métal réducteur est le fer, c'est le couple fe(ii)/fe(iii) qui est responsable de la réduction de l'oxygène. l'activation réductrice du peroxyde d'hydrogène (eau oxygénée) par un sel ou un complexe de fer(ii) est connue sous le nom de réaction de fenton.

7 d'où une activité insuffisante de la superoxyde dismutase-1, une enzyme à cuivre (voir référence n°5).