



Régulation de l'homéostasie du cuivre par des chélateurs spécifiques : une voie pour la thérapie de la maladie d'Alzheimer.

Anne ROBERT^a, Yan LIU^b, Bernard MEUNIER^{a,b}

^a Laboratoire de chimie de coordination du CNRS, France

^b School of Chemical Engineering and Light Industry, Guangdong University of Technology (GDUT),
Higher Education Mega Center, China

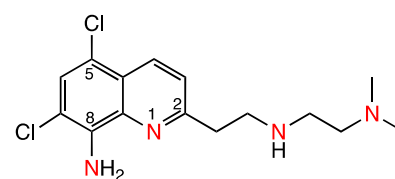
La mise au point de petites molécules capables d'inhiber dès les stades précoces, la perte cognitive des patients atteints de la maladie d'Alzheimer (MA) constitue l'un des défis majeurs de la chimie médicinale. Avec d'autres facteurs, la défaillance de l'homéostasie du cuivre dans le cerveau des patients joue un rôle délétère. En effet, associé aux peptides amyloïdes (A β) présents dans le cerveau, cet ion métallique possède une activité oxydo-réductrice qui induit la production de radicaux hydroxyle HO• (espèce réduite de l'oxygène ou « ROS »), responsable des dégâts oxydatifs conduisant à la mort neuronale¹.

Les chélateurs de la série TDMQ (TDMQ20, voir Figure ci-contre) ont une forte affinité et une forte sélectivité pour le cuivre(II)². Ils sont capables d'extraire en totalité, à faible concentration, le cuivre(II) séquestré dans les amyloïdes et de le remettre en circulation intracellulaire physiologique. Ils jouent ainsi le rôle de régulateurs de l'homéostasie du cuivre et inhibent le stress oxydant induit par le complexe cuivre-amyloïde³.

In vivo, la molécule TDMQ20, administrée par voie orale sur une courte période, permet d'inhiber efficacement la perte de mémoire épisodique de souris modélisant les stades précoces de la MA⁴.

Ces travaux permettent d'envisager une thérapie simple et efficace de la MA chez l'homme, à un stade précoce auquel les dégâts anatomiques ne sont pas encore installés.

Les résultats obtenus avec les TDMQ montrent que la prise en compte de la chimie de coordination du cuivre est un élément essentiel de la conception de molécules potentiellement actives sur cette pathologie majeure.



TDMQ20, chélateur spécifique du Cu(II) comportant un résidu 8-aminoquinoléine.

Références :

1. Y. Liu et al., Metal Ions in Alzheimer's Disease: A Key Role or Not? *Acc. Chem. Res.* 52, 2026–2035, 2019.
2. W. Zhang et al., Preparation of Tetradentate Copper Chelators as Potential Anti-Alzheimer Agents, *ChemMedChem* 13, 684–704, 2018.
3. W. Zhang et al., N -Tetradentate Chelators Efficiently Regulate Copper Homeostasis and Prevent ROS Production Induced by Copper-Amyloid- β_{1-16} , *Chem. Eur. J.* 24, 7825–7829, 2018.
4. J. Zhao et al., TDMQ20, a Specific Copper Chelator, Reduces Memory Impairments in Alzheimer's Disease Mouse Models, *ACS Chem. Neurosci.* 12, 140–149, 2021.

Mots Clés : Alzheimer, Cuivre, Chélateur spécifique, Thérapie.