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, apparait 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 continuelles 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 antiproliferatives 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 apparait 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 héminique (liée à une porphyrine) au sein d'hémoprotéines, qui représente environ 80 % du fer, et sous une forme non héminique 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 héminique alimentaire,

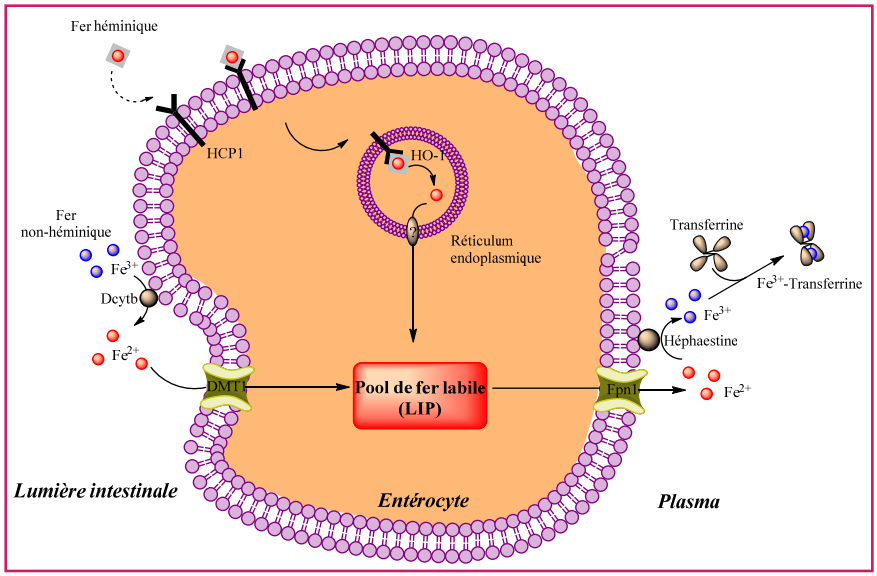


Figure 1 - Absorption intestinale du fer.

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 héminique, 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 ferroxydase, l'héphaestine, puis transporté dans le plasma lié à une protéine, la transferrine [8].

Rendu dans le courant sanguin, le complexe [$(Fer^{3+})_2$-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'hepcidine (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

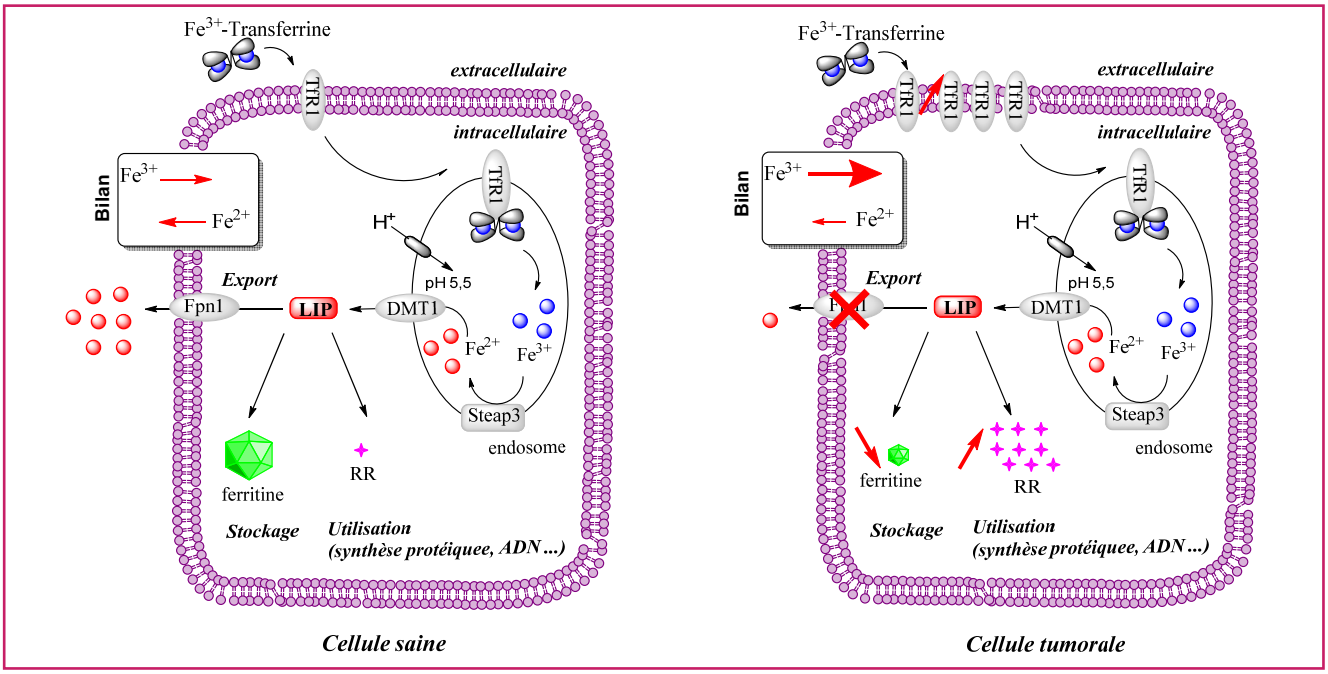


Figure 2 - Transport cellulaire du fer (d'après [3]).

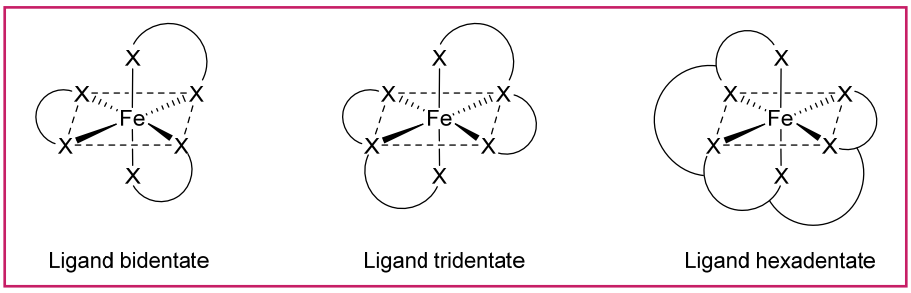


Figure 3 - Représentation schématique des chélates de fer possibles.

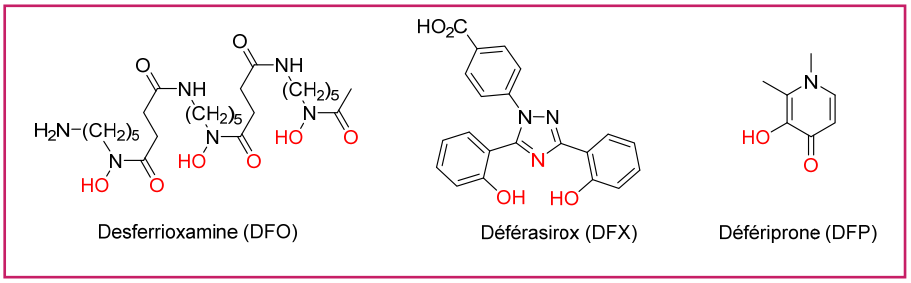


Figure 4 - Structures de différents ligands du fer utilisés en clinique.

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 antiproliférative 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

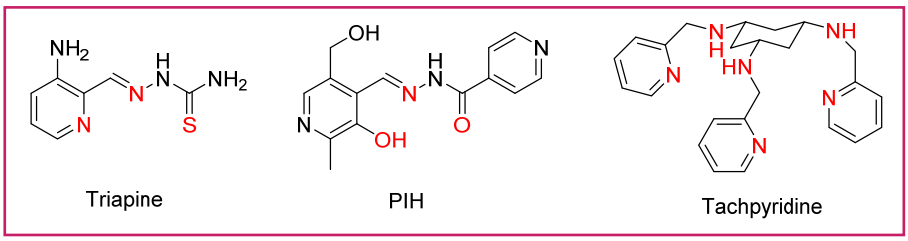


Figure 5 - Structures de différents ligands du fer utilisés en essais cliniques.

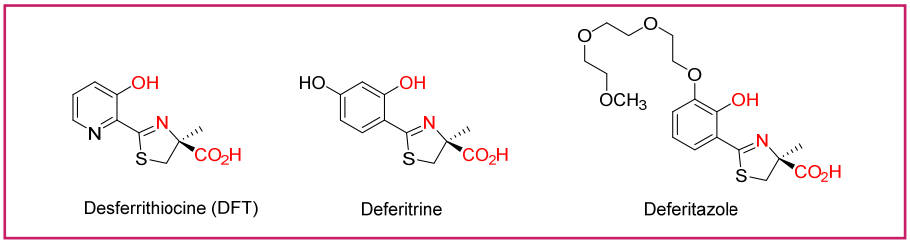


Figure 6 - Chélateurs analogues de la DFT.

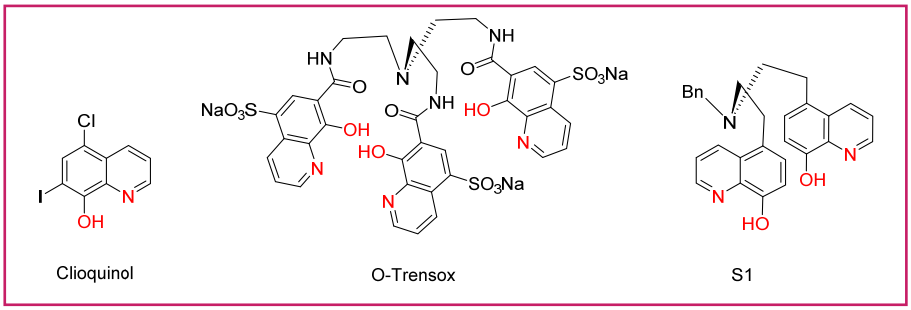


Figure 7 - Chélateurs à structures hydroxyquinoléine.

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 triaminocyclohexane 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 chaines polyéthyléniques portant les trois motifs hydroxyquinoléiques 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 hydroxyquinoléiques reliés par une chaine 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 Fe^{3+} 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

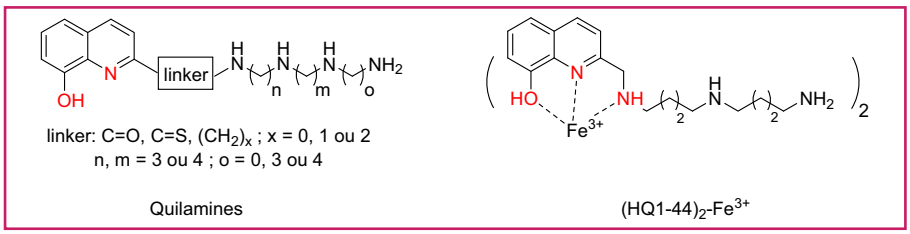


Figure 8 - Ligands vectorisés quilamines et HQ1-44.

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

La chaine 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 chaine polyaminée pourrait se complexer à l'ADN et augmenter ainsi l'activité antiproliférative. Le chélateur HQ1-44 possède une forte affinité pour Fe^{3+}, 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 pharmacoinduite 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 antiproliférives 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] Steinhauser S. *et al.*, Complex formation of ICL670 and related ligands with FeIII and FeII, *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 retro-fragments: 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

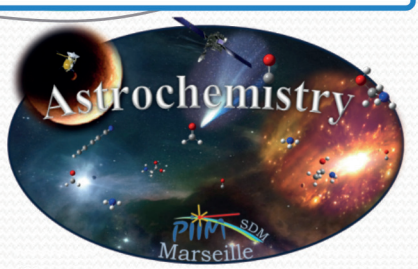
D. Deniaud

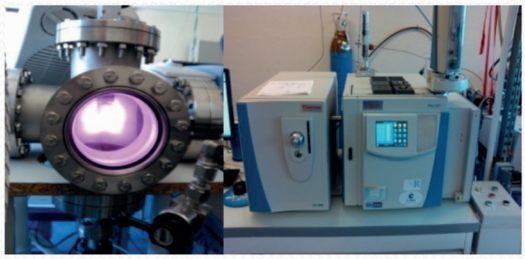
Vincent Corcé
est post-doctorant à l'Institut Parisien de Chimie Moléculaire (IPCM), Université Pierre et Marie Curie[1].
François Gaboriau
est directeur de recherche au CNRS au Laboratoire Inserm 991 du CHU Pontchaillou et de l'Université de Rennes 1[2].
David Deniaud (*auteur correspondant*)
est professeur au Département de chimie et Laboratoire CEISAM (Chimie Et Interdisciplinarité, Synthèse, Analyse, Modélisation) de l'Université de Nantes[3].

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

ANR CNRS cnes pcmi Région Provence Alpes Côte d'Azur PIIM Aix*Marseille université FONDATION Aix*Marseille Université