

> Le criblage de molécules fragments a obtenu un succès incontestable ces dix dernières années pour la conception de médicaments et apparaît aujourd'hui comme une des voies incontournables pour générer des candidats dans le cas de cibles thérapeutiques ambitieuses et difficiles. Dans cette revue, les principaux concepts et les raisons du succès de la méthode des fragments sont rappelés, et les techniques et stratégies utilisées dans cette approche sont discutées. >

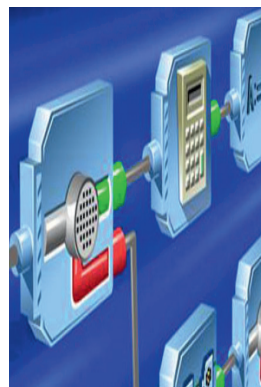
Concepts et définitions

Une nouvelle approche, connue sous le nom de *fragment-based drug design* (FBDD), ou conception de médicaments par la méthode des fragments, a fait son apparition à la fin des années 1990 dans le secteur de la recherche pharmaceutique [1, 2]. Cette approche implique le criblage de molécules organiques de masse moléculaire très faible, les molécules fragments. Ces dernières se distinguent des molécules traditionnellement présentes dans les chimiothèques des compagnies pharmaceutiques et des laboratoires académiques par leur faible complexité moléculaire et leur taille modérée. Les molécules fragments peuvent en fait être considérées comme des fractions des molécules communément appelées « *lead-like* » et « *drug-like* », utilisées pour les campagnes de criblage à haut débit. Un exemple de ces molécules fragments est représenté dans la *Figure 1*. Historiquement, les molécules fragments ont été définies selon des critères physico-chimiques regroupés sous le nom de règle des trois, par analogie à la règle des cinq de Lipinski associée aux molécules « *drug-like* » administrables par voie orale [3]. Selon ces critères, une molécule fragment est définie comme une molécule organique de masse moléculaire inférieure à 300 g/mol, un coefficient de partage

Chémobiologie (6) Le criblage de fragments

Une voie prometteuse pour la conception de médicaments

Isabelle Krimm



Institut des sciences analytiques, UMR CNRS 5280, 5, rue de La Doua, 69100 Villeurbanne, France. isabelle.krimm@isa-lyon.fr isabelle.krimm@univ-lyon1.fr

octanol/eau logP inférieur à 3¹, et un nombre de donneurs ainsi que d'accepteurs de liaisons hydrogène inférieur à 3. D'autres paramètres physicochimiques ont aussi été proposés par la suite, tels que la surface polaire des molécules, correspondant à la surface des atomes polaires (azote, oxygène, etc.), une valeur liée à la capacité des molécules à pénétrer dans les cellules. La tendance actuelle est de considérer une masse moléculaire inférieure à 250 g/mol et une solubilité dans l'eau > 500 µM comme les caractéristiques principales des fragments.

Ces molécules fragments vont être criblés contre une cible thérapeutique choisie dans le cadre d'une pathologie particulière, ce qui permet d'identifier un certain nombre de fragments dits « points de départ » possibles, qui seront ensuite transformés en candidats médicaments. En raison de leur simplicité, ces molécules fragments ont généralement une affinité faible envers la cible protéique, c'est-à-dire une constante de dissociation du complexe protéine-fragment $K_D > 10-1\ 000\ \mu\text{M}$. Dans la majorité des cas, aucune activité n'est détectable, et seules des mesures biophysiques permettent de s'assurer de l'interaction du fragment avec la protéine cible. L'enjeu de l'approche consiste alors à transformer le fragment initial (point de départ) en un candidat médicament qui pourra être testé en phase clinique, selon un processus rationnel et itératif s'appuyant sur des données structurales du complexe protéine-molécule. Les raisons du succès de la méthode des fragments sont multiples, et les avancées récentes obtenues en oncologie et en neurologie (maladie

Cet article fait partie de la série « Chémobiologie » qui a débuté dans le n° 12, vol. 30, décembre 2014 (www.medecinesciences.org).

¹ Logarithme du rapport des concentrations de la molécule étudiée dans l'octanol et dans l'eau, $\log P = \log (C_{\text{oct}}/C_{\text{eau}})$.

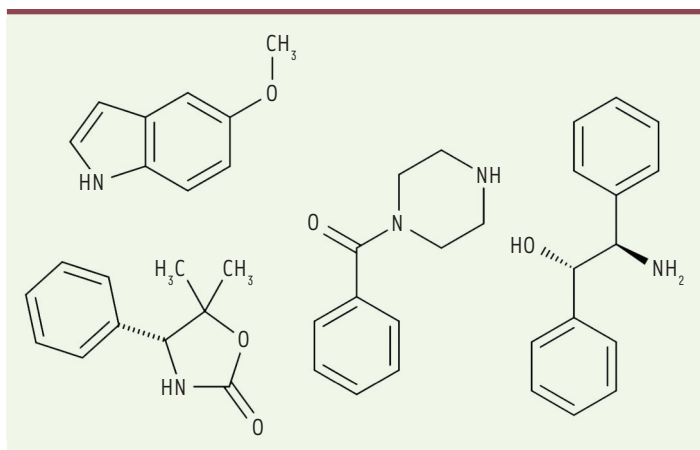


Figure 1. Exemple de molécules fragments de la chimiothèque *FragmenTech*, ISA, université Lyon1.

d'Alzheimer) en attestent. Un des principaux atouts de la méthode réside dans une couverture de l'espace chimique significativement plus importante dans le cas des fragments qu'avec des molécules « *drug-like* ». Ainsi, le criblage de n molécules fragments est équivalent à celui de $n*(n-1)/2$ composés, ou, selon une autre estimation, à n^2 composés ; cribler une librairie de 1000 fragments équivaut donc à cribler une librairie traditionnelle de 500 000 à 1 million de composés. Le criblage de fragments présente donc un avantage tout à la fois pratique et théorique. Ensuite, un des intérêts majeurs des fragments concerne l'efficacité de liaison de ces petites molécules (*ligand efficiency*, LE) [4]. L'efficacité de liaison correspond à l'énergie de liaison du complexe, divisée par le nombre d'atomes de la molécule, en excluant les atomes d'hydrogène. Elle permet de comparer l'activité des molécules en tenant compte de leur taille respective. Ceci est d'autant plus important que la masse moléculaire des futurs candidats médicaments est une caractéristique à bien contrôler, car si l'augmentation de la masse molaire a tendance à favoriser l'activité des composés, elle reste défavorable pour les critères de biodisponibilité, et donc d'efficacité, des molécules *in vivo*. Les valeurs d'efficacité de liaison ont été mesurées pour un grand nombre d'inhibiteurs de type *drug-like*, et s'échelonnent autour de 0,3-0,4 kcal/mol/atome pour les inhibiteurs de kinases, et 0,3 kcal/mol/atome pour les inhibiteurs de protéases [5]. Les fragments, s'ils présentent des affinités faibles pour les cibles thérapeutiques, forment en fait des interactions de haute qualité avec la protéine, présentant des valeurs d'efficacité de liaison élevées, supérieures à 0,3. L'enjeu est alors de faire évoluer et grossir le fragment initial en augmentant son affinité, tout en préservant son efficacité de liaison. Les méthodologies et stratégies utilisées pour ce faire sont discutées dans le paragraphe suivant. Il est important de noter qu'une absence de spécificité est fréquemment observée au stade de la molécule fragment, puisqu'une même molécule fragment peut être identifiée et choisie comme point de départ pour des cibles thérapeutiques différentes. Ceci n'empêche en aucun cas d'obtenir en fin de parcours une molécule spécifique d'une protéine, et de minimiser le plus possible les effets secondaires des médicaments.

Méthodologie

Criblage de fragments

Un grand nombre de chimiothèques de fragments sont disponibles dans le commerce, et leur taille varie de quelques centaines à plus d'une dizaine de milliers de molécules. Selon les techniques utilisées, les fragments sont criblés un par un ou en mélange d'une dizaine de molécules. Les méthodes doivent être capables de détecter des affinités faibles, généralement comprises entre 100 et 5 000 μM : elles correspondent à des techniques biophysiques telles que la résonance magnétique nucléaire (RMN), la cristallographie aux rayons X et la résonance plasmonique de surface. Les expériences sont généralement réalisées à haute concentration de fragments (> 100 μM) dans une solution aqueuse tamponnée [2, 6, 7].

La RMN s'avère particulièrement efficace pour détecter des interactions entre les petites molécules (les fragments) et les cibles protéines ou nucléiques [8, 9]. On distingue deux types d'expériences, selon que le spectre RMN des molécules est directement observé pour détecter des interactions, ou que le spectre de la cible thérapeutique est comparé en l'absence et en présence de fragments. La RMN permet de déterminer le site de liaison du fragment sur la cible, d'estimer l'affinité de liaison, et, dans une moindre mesure, de déterminer la structure 3D du complexe cible-fragment. Cette dernière est plus facilement obtenue par cristallographie aux rayons X, utilisée dans ce contexte non seulement comme méthode structurale, mais aussi comme méthode de criblage [10]. La résonance plasmonique de surface est une méthode plus récemment appliquée à la détection des interactions faibles [11]. En général, le criblage de fragments est réalisé avec une première technique, puis confirmé par une seconde approche. D'autres techniques ont aussi été utilisées, comme la spectrométrie de masse en conditions douces [12], la chromatographie à faible affinité [13], la mesure de la température de dénaturation des protéines, ou encore la calorimétrie [14]. La calorimétrie permet d'obtenir des données cruciales pour développer des molécules spécifiques, en favorisant les interactions dues à l'enthalpie, *via* des interactions polaires telles que liaison hydrogène ou attraction électrostatique. Ces interactions sont en effet plus spécifiques que les interactions dues à l'entropie, où l'énergie d'interaction provient principalement du gain de liberté obtenu par les molécules d'eau lors de la complexation protéine-fragment. Un criblage de fragments aboutit généralement à l'identification d'un certain nombre de fragments dits « touches ». Le nombre de touches dépend de la cible,

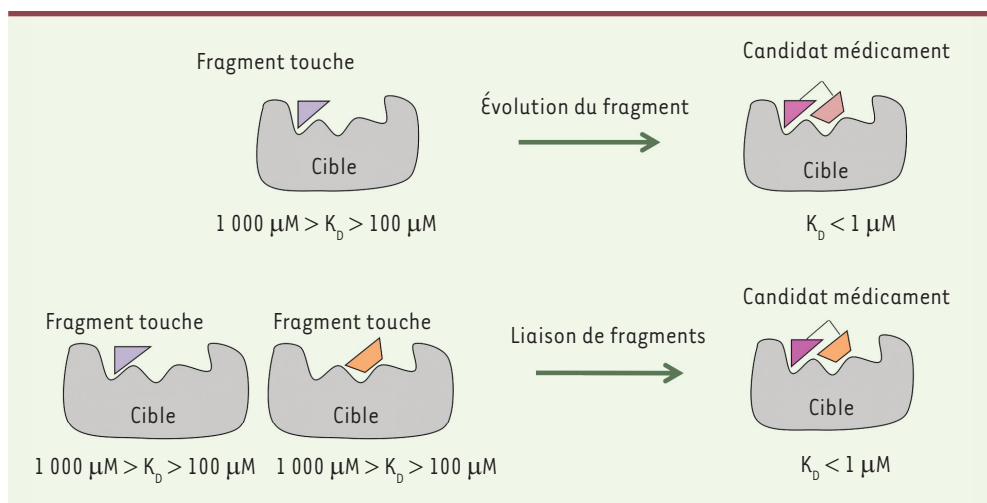


Figure 2. Schéma simplifié des méthodes par « évolution du fragment » (haut) et « liaison de fragments » (bas) permettant de concevoir un candidat médicament à partir de molécules fragments identifiés comme touches.

et varie en fonction de la « ligandabilité » de la cible (c'est-à-dire la capacité pour une protéine de lier des molécules organiques). En effet, des campagnes de criblage de fragments ont démontré que le taux de touches de fragments pour un site donné à la surface d'une protéine était corrélé à la facilité avec laquelle des molécules actives sur ce même site pouvaient être développées par la suite [15]. Le criblage de fragments est ainsi utilisé par certains comme un paramètre « prédictif » en tant que tel de la possibilité ultérieure de développer des médicaments dirigés contre cette cible thérapeutique.

Après avoir identifié des fragments touches, on réalise une étude, appelée SAR-par-catalogue (*structure-activity-relationship*), au cours de laquelle des homologues de ces fragments commercialement disponibles sont testés et comparés pour affiner la compréhension des interactions protéine-fragment, identifier un pharmacophore² et surtout sélectionner les fragments qui vont faire l'objet d'un développement futur. Différents critères interviennent pour sélectionner ces fragments : l'efficacité de liaison LE, la solubilité et la lipophilicité, mesurés par la LLE (pIC50 - log P), mais surtout le mode de liaison du fragment, comme décrit ci-après. La suite du processus FBDD implique en effet de modifier le fragment initial par ajout de groupements chimiques pour en améliorer l'affinité et l'activité selon une approche dite « évolution du fragment ». Une seconde approche consiste à lier deux fragments (liaison de fragments) (Figure 2). Dans ce cas, lors du criblage, deux poches de liaison sont identifiées, voisines l'une de l'autre à la surface de la protéine. Là encore, les informations structurales sont cruciales pour mener à bien une synthèse permettant de lier les deux fragments et de conserver le mode de liaison des fragments dans la molécule finale.

Conception rationnelle assistée par la résolution des structures 3D

Il est important de noter que la résolution des structures 3D des complexes protéine-ligand est indispensable, quelle que soit l'approche

(évolution, liaison) [2, 7]. La sélection même des fragments initiaux fait intervenir la structure 3D du complexe protéine-fragment. La technique préférentielle reste la cristallographie aux rayons X. La méthode la plus simple, le trempage, consiste à immerger le cristal de la protéine sous sa forme libre dans une solution concentrée du fragment. Le fragment diffuse à l'intérieur du cristal et vient occuper le site de liaison de la cible. La seconde méthode nécessite de cristalliser conjointement la protéine et le fragment, ce qui s'avère parfois nécessaire en cas de changement de conformation de la protéine incompatible avec la forme cristalline de la protéine libre. Des calculs informatiques (*docking*, amarrage moléculaire) peuvent aussi être utilisés. Enfin, la RMN peut aussi fournir des informations structurales, bien que des développements méthodologiques soient encore nécessaires pour rendre le processus plus rapide et adapté en routine à une plus grande échelle.

Ces données structurales obtenues à résolution atomique sont utilisées pour étudier les possibilités de modification de la molécule, *via* de nouvelles interactions avec la protéine. Les modifications chimiques des molécules fragments initiales doivent être modérées, de façon à contrôler un ensemble de paramètres physico-chimiques. Le processus est itératif : l'activité et la structure des nouvelles molécules synthétisées sont comparées à celles des anciennes, afin d'améliorer à terme leurs efficacités. L'évolution de la molécule doit aussi tenir compte des contraintes ADME³, comme dans tout projet de conception de médicament. Cependant,

² « Un pharmacophore est une ossature moléculaire qui comporte les propriétés essentielles d'une activité biologique » (Paul Ehrlich). En d'autres termes, un pharmacophore exprime des propriétés qui lui confèrent une interaction optimale avec une cible biologique pour induire ou bloquer son activité.

³ ADME : ensemble de règles concernant les propriétés physico-chimiques permettant d'estimer la biodisponibilité d'un composé administré par voie orale. Ces règles ADME (absorption, distribution, métabolisme, excrétion) ont été définies après l'analyse de 2245 médicaments commercialisés ou en phase finale de développement.

la méthode des fragments permettrait d'aboutir à des molécules moins lipophiles et donc à des molécules présentant une meilleure biodisponibilité [16].

Succès et futurs enjeux de l'approche FBDD

La première application de l'approche FBDD, conception de médicaments par la méthode des fragments, a été publiée par la société Abbott, et concernait la protéine FK506 [1]. Depuis, l'approche s'est généralisée à l'ensemble des sociétés pharmaceutiques, et se développe parallèlement dans le secteur académique [16, 17]. Le premier médicament issu de cette approche FBDD a été accepté par la FDA (*food and drug administration*) en août 2011. Il s'agit de la molécule Vemurafenib (PLX4032), un anticancéreux ciblant l'enzyme B-Raf (*B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase*) mutée [18]. Une autre molécule, MK-8931, est en phase clinique 2/3, pour son activité contre BACE-1 (*beta-site APP-cleaving enzyme 1*), une cible dans la maladie d'Alzheimer. Une dizaine de molécules ont aussi atteint la phase clinique 2, et 14 composés sont actuellement en phase 1 d'essais cliniques. Ces résultats ont été obtenus par les sociétés pharmaceutiques Plexxikon, Merck, Astex, Vernalis/Novartis, Merck, Abbott, Lilly, AstraZeneca, deCODE, SGX, Locus et Sunesis.

Le Vemurafenib émerge des travaux de la société Plexxikon, et correspond à un inhibiteur d'un mutant de B-Raf, la protéine kinase la plus fréquemment mutée dans les cancers (Figure 3). Vemurafenib est utilisé pour le traitement de mélanomes en phase avancée [18].

Plexxikon a criblé une librairie de 20 000 composés de 150 à 350 g/mol, en utilisant des tests biochimiques ciblant des kinases. Plus de 230 composés inhibant l'activité de trois kinases (Pim-1, p38, and CSK [*C-terminal Src kinase*]) à 30 % à une concentration de 200 μM ont été sélectionnés et analysés par cristallographie. Plus d'une centaine de structures de complexes ont ainsi été résolues, montrant que les molécules dérivées du 7-azaindole formaient une structure interagissant dans le site charnière des kinases, avec des possibilités d'extension du composé pour augmenter son efficacité, mais aussi sa sélectivité. C'est ainsi qu'une série de molécules, contenant un motif difluoro-phénylsulfonamide, se sont révélées particulièrement actives sur la kinase B-Raf tout en présentant une bonne sélectivité vis-à-vis des autres kinases.

Les structures 3D des complexes ont été exploitées pour optimiser de façon itérative les molécules, aboutissant à la découverte du composé propane-1-sulfonic acide [3-(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl)-2,4-difluoro-phényl]-amide (PLX4720). Les tests cliniques ont ensuite abouti à la sélection d'un homologue, Zelboraf.

FragmenTech, une plate-forme de criblage de fragments par RMN

Au sein de l'institut des sciences analytiques de l'université de Lyon, notre équipe (<http://fragmentech.univ-lyon1.fr/>) réalise des criblages de fragments sur des cibles thérapeutiques impli-

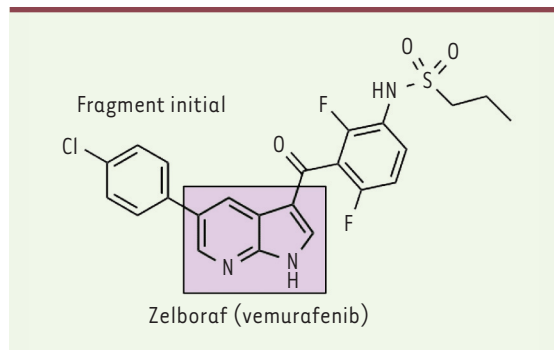


Figure 3. Structure chimique du Zelboraf issu du fragment 7-azaindole (encadré).

quées dans des cancers, le diabète de type II, des infections virales ou bactériennes. La chimiothèque FragmenTech, en constante évolution afin d'obtenir un nombre maximum de molécules, est criblée par RMN. Cette dernière technique s'avère en effet particulièrement robuste, permettant notamment de contrôler l'état du fragment et de la protéine, ce qui minimise les artefacts et faux positifs fréquemment rencontrés dans les expériences de criblage. Les molécules fragments sont stockées dans une solution mère dans du DMSO-d₆ à 100 mM, tandis que les expériences de criblage sont réalisées en présence de la cible thérapeutique (de 0,5 à 50 μM , selon la technique RMN et selon la masse moléculaire de la protéine), et de concentrations en fragments qui varient entre 100 et 500 μM . Les fragments qui apparaissent comme touches dans les expériences de criblage sont ensuite validés un par un par différentes approches RMN (Figure 4). La RMN présente aussi l'avantage d'être une méthode structurale, ce qui nous permet non seulement de cribler les fragments, mais aussi d'intervenir dans la sélection des fragments touches, dans leur optimisation et leur évolution en molécules « tête de série », en s'aidant de données structurales concernant le complexe protéine-fragment [19-25].

Futurs enjeux en FBDD

Les succès de l'approche FBDD ont entraîné un développement considérable de la méthode, dans le secteur privé comme dans les laboratoires académiques. Un blog lui est entièrement consacré, offrant un aperçu de l'actualité et des discussions dans le domaine (<http://practicalfragments.blogspot.fr/>). Le principal atout de cette approche est son efficacité, démontrée sur des protéines considérées comme difficiles. De plus, un avantage certain réside dans la taille limitée des

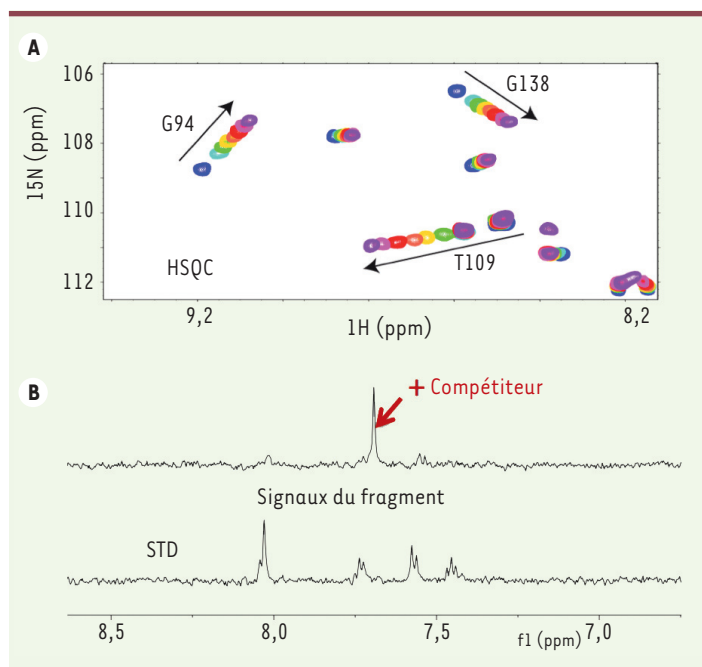


Figure 4. Expériences RMN réalisées à l'ISA, Université Lyon1, pour cribler, analyser et faire évoluer les molécules fragments qui interagissent sur une cible thérapeutique. **A.** Spectre RMN de la cible en présence d'un fragment. Le spectre correspond à une expérience 2D HSQC enregistrée sur la cible Bcl-xL en présence d'une quantité croissante de fragment. Les signaux des acides aminés du site de liaison sont déplacés en raison de l'interaction avec le fragment, tandis que les signaux RMN correspondant à des acides aminés éloignés du site de liaison sont très peu perturbés par l'ajout du fragment. **B.** Spectre RMN d'un fragment en présence d'une cible. Les spectres correspondent à des expériences de *saturation transfer difference* (STD). La présence de signaux STD dans le spectre du bas indique que le fragment lie la cible. Lorsqu'un compétiteur est ajouté, (spectre STD en haut), les signaux du fragment disparaissent, indiquant que le fragment est déplacé par le compétiteur.

chimiothèques, qui s'avèrent alors parfaitement adaptées pour que des équipes académiques se lancent dans la conception de molécules bioactives par ces approches.

Un des enjeux majeurs pour la santé concerne la découverte de médicaments plus spécifiques et efficaces ciblant de nouvelles familles de cibles thérapeutiques. Dans ce contexte, cibler les interactions protéine-protéine et casser les complexes moléculaires impliqués dans les pathologies représentent de nouveaux enjeux, considérés comme une mine d'or pour la recherche de médicaments, mais aussi comme un véritable défi, en raison des caractéristiques particulières des surfaces des interactions protéine-protéine, typiquement plus larges et plus plates que les sites actifs d'enzymes telles que les kinases ou protéases [5]. Cependant, la méthode des fragments pourrait jouer un rôle majeur dans la recherche d'inhibiteurs d'interactions protéine-protéine [26]. Des premiers résultats encourageants ont par exemple été obtenus avec des molécules telles que Navitoclax (BH3 mimétique capable de bloquer la fonction de la protéine anti-apoptotique BCL-2, aussi un inhibiteur des

protéines de la famille BCL-x et BCL-w), actuellement en phase II d'essais cliniques dans des applications anticancer. De façon plus générale, la méthode des fragments est à l'heure actuelle considérée comme une des voies prometteuses pour découvrir des médicaments contre toutes les cibles considérées comme difficiles. La molécule MK-8931 agissant sur la protéine BACE-1 en est une parfaite illustration.

Un autre enjeu de la méthode FBDD dans les prochaines années sera aussi de diversifier l'espace chimique proposé par ces molécules fragments. En particulier, l'utilisation de fragments issus ou inspirés de produits naturels crée un véritable engouement, dont les effets devront être évalués dans les prochaines années [27]. Les espoirs et attentes reposent ici sur l'hypothèse que de tels fragments seraient plus à même de donner des résultats dans le cas de cibles thérapeutiques « difficiles » en explorant un espace chimique non encore exploité à ce jour, et donc permettre d'identifier des points de départ nouveaux et attractifs pour la chimie médicinale. ♦

SUMMARY

Fragment-based screening: a promising avenue for drug design

Fragment-based screening is now recognised as a powerful method for the design of novel potent molecules against therapeutic protein targets including challenging targets. Here, the main concepts used in the fragment-based drug design approach are reviewed, together with the reasons for its success. Methods and strategies used to identify, validate and select fragments are discussed. Future challenges and developments that are expected for the next decade are presented. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Shuker SB, Hajduk PJ, Meadows RP, Fesik SW. Discovering high-affinity ligands for proteins: SAR by NMR. *Science* 1996 ; 274 : 1531-34.
2. Kuo LC. *Fragment-based drug design : tools, practical approaches and examples*. Methods in enzymology, vol. 493. London : Academic Press, 2011 : 592 p.
3. Congreve M, Carr R, Murray C, Jhoti H. A rule of three for fragment-based lead discovery? *Drug Discov Today* 2003 ; 8 : 876-7.
4. Hopkins AL, Groom CR, Alex A. Ligand efficiency: a useful metric for lead selection. *Drug Discov Today* 2004 ; 9 : 430-1.
5. Wells JA, McClendon CL. Reaching for high-hanging fruit in drug discovery at protein-protein interfaces. *Nature* 2007 ; 450 : 1001-9.
6. Erlanson DA. Introduction to fragment-based drug discovery. *Top Curr Chem* 2012 ; 317 : 1-32.
7. Zartler ED, Shapiro MJ. *Fragment-based drug discovery: a practical approach*. New York : John Wiley and Sons Ltd, 2008 : 286 p.

RÉFÉRENCES

8. Dalvit C. NMR methods in fragment screening: theory and a comparison with other biophysical techniques. *Drug Discov Today* 2009 ; 14 : 1051-7.
9. Cala O, Guillièrre F, Krimm I. NMR-based analysis of protein-ligand interactions. *Anal Bioanal Chem* 2014 ; 406 : 943-56.
10. Davies DR. Screening ligands by X-ray crystallography. *Methods Mol Biol* 2014 ; 1140 : 315-23.
11. Navratilova I, Hopkins AL. Emerging role of surface plasmon resonance in fragment-based drug discovery. *Future Med Chem* 2011 ; 3 : 1809-20.
12. Maple HJ, Garlish RA, Rigau-Roca L, et al. Automated protein-ligand interaction screening by mass spectrometry. *J Med Chem* 2012 ; 55 : 837-51.
13. Meiby E, Simmonite H, Le Strat L, et al. Fragment screening by weak affinity chromatography: comparison with established techniques for screening against HSP90. *Anal Chem* 2013 ; 85 : 6756-66.
14. Silvestre HL, Blundell TL, Abell C, et al. Integrated biophysical approach to fragment screening and validation for fragment-based lead discovery. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013 ; 110 : 12984-9.
15. Hajduk PJ, Huth JR, Tse C. Predicting protein druggability. *Drug Discov Today* 2005 ; 10 : 1675-82.
16. Baker M. Fragment-based lead discovery grows up. *Nat Rev Drug Discov* 2013 ; 12 : 5-7.
17. Scott DE, Coyne AG, Hudson SA, Abell C. Fragment-based approaches in drug discovery and chemical biology. *Biochemistry* 2012 ; 51 : 4990-5003.
18. Tsai J, Lee JT, Wang W, et al. Discovery of a selective inhibitor of oncogenic B-Raf kinase with potent antimelanoma activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008 ; 105 : 3041-6.
19. Barelrier S, Krimm I. Ligand specificity, privileged substructures and protein druggability from fragment-based screening. *Curr Opin Chem Biol* 2011 ; 15 : 469-74.
20. Barelrier S, Pons J, Marcillat O, et al. Fragment-based deconstruction of Bcl-xL inhibitors. *J Med Chem* 2010 ; 53 : 2577-88.
21. Barelrier S, Pons J, Gehring K, et al. Ligand specificity in fragment-based drug design. *J Med Chem* 2010 ; 53 : 5256-66.
22. Barelrier S, Linard D, Pons J, et al. Discovery of fragment molecules that bind the human peroxiredoxin 5 active site. *PLoS One* 2010 ; 5 : e9744.
23. Krimm I, Lancelin JM, Praly JP. Binding evaluation of fragment-based scaffolds for probing allosteric enzymes. *J Med Chem* 2012 ; 55 : 1287-95.
24. Krimm I. INPHARMA-based identification of ligand binding site in fragment-based drug design. *Med Chem Commun* 2012 ; 3 : 605-10.
25. Aguirre C, ten Brinck T, Walker O, et al. Bcl-xL conformational change upon fragment-binding revealed by NMR. *PLoS One* 2013 ; 8 : e64400.
26. Mullard A. Protein-protein interaction inhibitors get into the groove. *Nat Rev Drug Discov* 2012 ; 11 : 173-5.
27. Morley AD, Pugliese A, Birchall K, et al. Fragment-based hit identification: thinking in 3D. *Drug Discov Today* 2013 ; 23 : 1221-7.

TIRÉS À PART

I. Krimm

Tout ce que vous avez toujours voulu savoir sur les anticorps monoclonaux en thérapeutique... dans *Médecine/Sciences*. Pourquoi un numéro spécial de *Médecine/Sciences* sur les anticorps monoclonaux thérapeutiques ? Il nous a semblé que le moment était venu de dresser un état des lieux de ces biomédicaments qui prennent désormais une place considérable - et croissante - dans les traitements de maladies souvent lourdes et désespérantes. Ce voyage que nous vous proposons de la découverte du monde des anticorps thérapeutiques nous a appris, ou plutôt rappelé, une évidence : les compétences en France sont fortes et nombreuses, qu'elles soient académiques ou industrielles, biotechnologiques ou cliniques. Le paysage français, trop longtemps discret, bruisse désormais de mille initiatives balayant de multiples aspects des anticorps thérapeutiques : études précliniques et cliniques menées avec de nouveaux anticorps dirigés contre des cibles originales, développement de nouveaux formats d'anticorps ou d'anticorps optimisés reposant sur des études structurales et fonctionnelles sophistiquées, recherche active de cibles pertinentes, mise au point de méthodologies de bioproduction, de couplage, etc. L'expansion industrielle rapide de ce champ est un défi que peut et doit relever notre pays, défi tant scientifique qu'économique, avec ses combats pour la propriété intellectuelle et pour l'emploi de nos jeunes scientifiques.

Alain Beck, Jean-Luc Teillaud, Hervé Watier

À retourner à EDK, 109, avenue Aristide Briand, 92541 Montrouge Cedex, France

Tél. : 01 41 17 74 05 - Fax : 01 49 85 03 45 - E-mail : edk@edk.fr

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir M/S n° 12 - décembre 2009 (Anticorps monoclonaux en thérapeutique) : 25 € + 3 € de port = 28 € TTC

en exemplaire, soit un total de €

Par chèque, à l'ordre de E D K Par carte bancaire : Visa Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | |

Date d'expiration : | | | | | | | | N° de contrôle au dos de la carte : | | | |

Signature :

Bon de commande