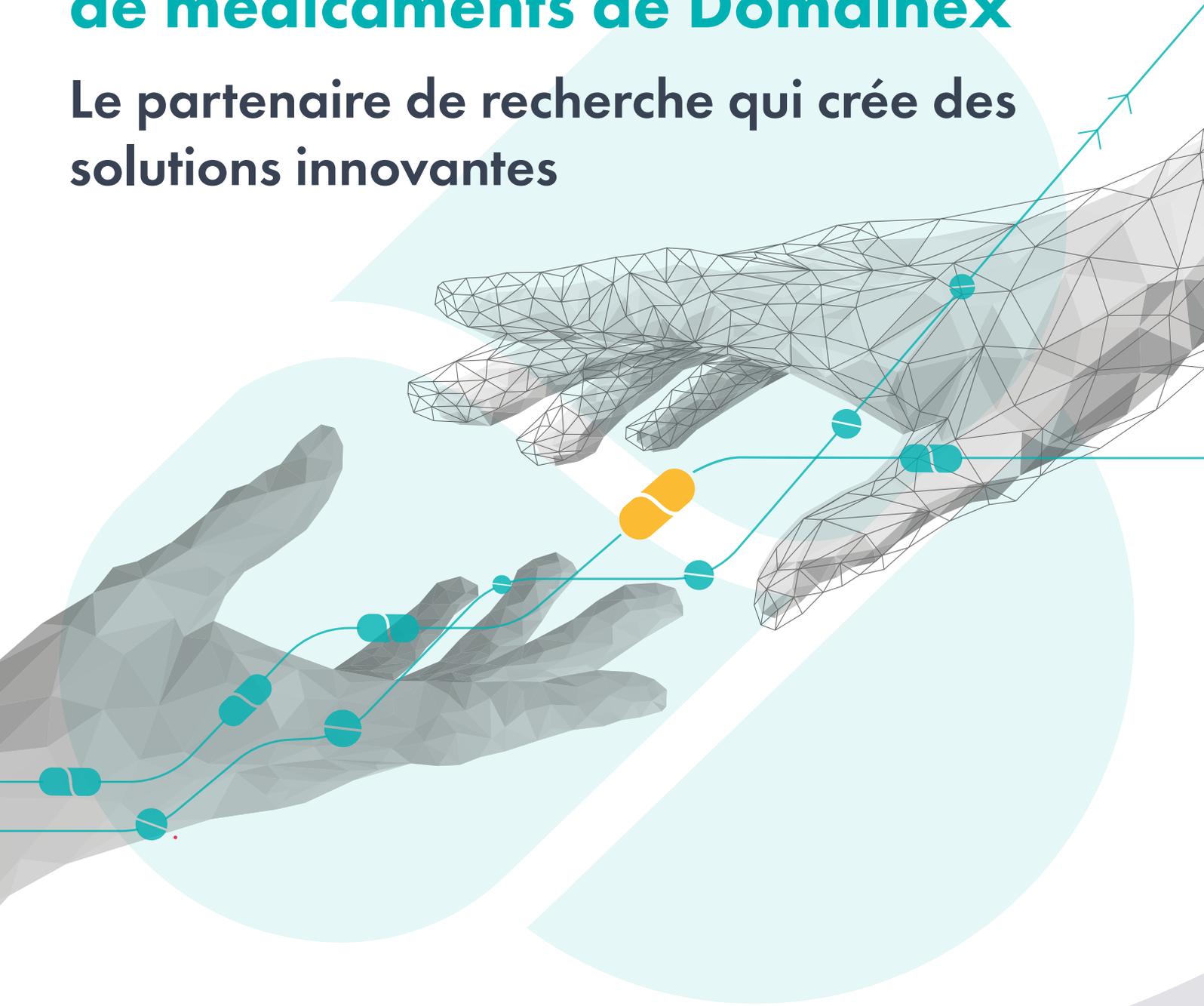


Services intégrés de découverte de médicaments de Domainex

Le partenaire de recherche qui crée des solutions innovantes



Introduction

« Chaque composé compte ». Ce n'est pas un slogan, c'est notre façon de travailler. La recherche sur les médicaments est un processus complexe, mais notre objectif est simple: fournir de l'innovation dans le cadre de partenariats pour vous aider à convertir les idées et les découvertes en traitements phares pour les patients, **de manière efficace et efficiente**. Pour ce faire, nous déployons notre considérable capacité de réflexion, notre expérience, nos technologies de pointe et nos processus établis pour réaliser des percées thérapeutiques en votre nom.

Les scientifiques de Domainex sont expérimentés dans différents domaines thérapeutiques, notamment le cancer, l'immuno-oncologie, l'inflammation, les maladies cardiovasculaires et les affections respiratoires. Notre approche intégrée de la recherche sur les médicaments guidée par la science réunit le talent, la créativité et l'expertise de notre équipe multidisciplinaire, des technologies propriétaires et une approche hautement collaborative, dans le but **d'obtenir des résultats**.

Établir des relations dynamiques

En 2020, nous avons servi plus de 50 clients venus du Royaume-Uni, d'Europe, des États-Unis et d'Australie et avons enregistré un taux de poursuite de projet **de plus de 70 %** vers l'étape suivante du processus

Travaillez avec nous pour accéder à une équipe de classe mondiale formée pour répondre à vos besoins

>150 **nombre de brevets** dans lesquels nos scientifiques sont cités en tant qu'inventeurs

>350 **nombre d'articles évalués par des pairs** que nos scientifiques ont rédigés

>85% **de nos 70 employés sont des scientifiques en activité**

>80% **de nos scientifiques sont titulaires d'un doctorat**

>8 **nombre moyen d'années d'expérience** de nos scientifiques dans le domaine de la recherche sur les médicaments

3 **nombre de candidats-médicaments que nos clients ont fait progresser jusqu'aux essais cliniques**

4 **nombre de candidats-médicaments que nous avons contribué à inventer** et qui sont en phase de développement préclinique

Notre approche intégrée de la découverte de médicaments

Domainex offre toute une gamme de services de découverte de médicaments, de la production de protéines au développement d'essais en passant par la chimie médicinale, pour l'optimisation de lead. Votre chef de projet dédié sera à l'écoute de vos besoins et vous fournira des solutions scientifiques adaptées et réfléchies pour soutenir votre projet à chaque étape du processus. Notre approche intégrée, lorsqu'elle est appliquée depuis la protéine cible jusqu'au candidat-médicament, a fait ses preuves en fournissant des solutions opportunes et rentables, et en générant une nouvelle propriété intellectuelle pour nos clients.



Découverte intégrée de médicaments

Sir Simon Campbell avec Tom Mander, PDG de Domainex, lors de l'ouverture du Domainex Medicines Research Centre (novembre 2016).

Implantés dans le centre des biosciences de Cambridge, nos locaux s'étendent sur près de 2 000 mètres carrés et comprennent plus de 50 hottes de chimie et des laboratoires de biologie dédiés, y compris des installations de culture cellulaire.

Production de protéines et développement d'essais

Nos scientifiques utilisent souvent des approches bio-informatiques ou éclairées par la littérature pour la conception de la construction d'expression, mais notre technologie de recherche de domaines combinatoires (CDH) peut être utilisée pour des protéines plus difficiles.



La recherche de domaines combinatoires, CDH, est notre technologie brevetée pour générer plusieurs milliers de variantes de protéines cibles afin d'identifier de nouvelles constructions appropriées, qui peuvent être utilisées dans les essais ou pour la biologie structurale.



PoLiPa est notre plateforme générique établie pour la préparation efficace de protéines membranaires stables et hautement purifiées, telles que les RCPG, pour une utilisation dans la découverte de médicaments. Sans nécessiter de mutations thermostabilisatrices ou de détergents, notre technologie permet un accès rapide à des cibles membranaires pharmacologiquement intactes avec des applications polyvalentes stables sur plusieurs mois.



Que vous recherchiez des solutions de biologie d'essais de haute qualité basées sur des techniques établies ou des essais plus innovants, la talentueuse équipe de Domainex s'efforcera de vous fournir ce dont vous avez besoin. Nous offrons une gamme complète de services, y compris des tests biophysiques, biochimiques et cellulaires sur mesure, le criblage et les tests de pharmacocinétique ADME. Nous effectuons de manière routinière des cascades de criblage d'activité, de sélectivité, de mécanismes d'action et d'essais phénotypiques pour soutenir chaque étape de la recherche sur les médicaments.

Identification de hits

La qualité du point de départ est un facteur essentiel à la poursuite efficace d'un projet de découverte de médicaments réussi. Domainex offre des services de criblage de hits rapide et rentable pour répondre à vos besoins.



LeadBuilder est la nouvelle approche de Domainex en matière de criblage virtuel. Elle s'appuie sur notre base de données virtuelle NICE (Nombre d'entités chimiques intéressantes) d'environ 1,5 million de composés, élaborée à partir de collections de fournisseurs commerciaux connus, et filtrée de sorte à ne conserver que les composés ayant des propriétés de lead. Cette collection peut être criblée en tout juste 2 semaines pour générer une liste de touches virtuelles de 500 à 1 000 composés.



FragmentBuilder est la plateforme de découverte de médicaments basée sur les fragments (FBDD) de Domainex, qui nous permet d'identifier rapidement les hits par rapport à la cible choisie. À partir d'un gène cible, Domainex déploie son expertise FBDD en science des protéines, biologie d'essais et chimie médicinale pour découvrir, de manière rentable, des leads susceptibles d'être développés et brevetables.

Hit-to-lead and optimisation de lead



Au stade hit-to-lead de votre projet, notre objectif est d'établir le potentiel de chacun de vos hits à évoluer en lead le plus rapidement possible, afin de concentrer notre travail ultérieur d'optimisation des leads sur la série chimique la plus prometteuse. Nous pouvons fournir une équipe entièrement intégrée, y compris des chimistes médicaux, computationnels et analytiques pour concevoir, synthétiser et purifier de nouveaux composés, ainsi que des biologistes d'analyse pour effectuer le criblage des composés et concevoir la cascade de criblage optimale pour votre projet.



Nos biologistes structuraux peuvent générer des structures cristallines par rayons X haute résolution qui fournissent des informations structurales inestimables pour votre programme. Nous proposons également une large gamme de services de pharmacocinétique ADME in vitro pour profiler vos composés et nous assurer que seuls les composés ayant les meilleures chances de succès progressent.

Étude de cas 1

Expertise Domainex

- Chimie médicinale
- Chimie computationnelle
- DMPK
- Conception de médicaments basée sur la structure
- Optimisation des leads

Domaine pathologique : Asthme

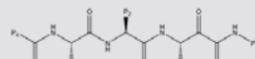
Der p 1 est une protéase à cystéine excrétée par les acariens domestiques (HDM) et une cause majeure d'asthme allergique. En collaboration avec l'université St George de Londres et l'université de Manchester, nous avons entrepris d'identifier un candidat-médicament adapté à l'administration par inhalateur de poudre sèche (DPI). Le point de départ était un inhibiteur irréversible à base de peptide jugé impropre à l'administration à long terme dans le contexte des allergies en raison de préoccupations au sujet de son profil d'innocuité potentiel.

L'équipe de Domainex a réussi à remplacer le pharmacophore irréversible en employant un groupe de liaisons réversibles et covalentes qui a conservé les avantages d'une lente élimination, mais sans risque d'effets indésirables. L'équipe de chimie computationnelle a utilisé des informations structurelles provenant des structures cristallines publiées de Der p 1 et des peptidases à cystéine humaines connexes pour concevoir une sélectivité extrême et améliorer la stabilité des protéases dans le poumon. Les propriétés physicochimiques ont été affinées pour optimiser la rétention pulmonaire, ce qui a été confirmé par la longue durée d'action montrée dans les modèles d'allergie où des rongeurs ont été exposés à des pelotes d'acariens de poussière domestique. Les propriétés métaboliques, de liaison aux protéines plasmatiques et d'absorption orale ont également été optimisées pour assurer de faibles niveaux d'exposition systémique, et donc des risques réduits d'effets indésirables. L'équipe de Domainex a démontré que les composés étaient compatibles pour une utilisation avec des inhalateurs de poudre sèche en identifiant des composés aux formes cristallines stables qui pouvaient être micronisés pour donner des particules d'une taille appropriée pour l'inhalation.

Quel a été le résultat positif ?

Un candidat-médicament et un certain nombre de composés dérivés crédibles ont été identifiés à partir de la série originelle.

Les travaux sur le programme de suivi ont conduit à une série différenciée avec un mode de liaison non covalente qui a démontré une efficacité *in vivo*.



Composé	P1	P2	P3	P4	P'	Der p 1 IC ₅₀ (nM)	Cat B IC ₅₀ (nM)	LogD _{7,4}
4	n-Bu	Me	benzyle	Ph	cyclohexyle	8	17	
5	i-Pr	Me	benzyle	Ph	cyclohexyle	18	52	
6	i-Pr	Me	benzyle	Ph	benzyle	12	50	
7	t-bu	Me	benzyle	Ph	cyclohexyle	9167	Non déterminé	
8	i-Pr	Me	t-butyle	Ph	cyclohexyle	14	378	3,9
9	i-Pr	Me	C(Me) ₂ Ph	Ph	benzyle	42	446	
10	i-Pr	n-Pr	benzyle	Ph	cyclohexyle	164	67	
11	i-Pr	Me	t-butyle		benzyle	18	> 2 500	3,4
12	i-Pr	Me	t-butyle		benzyle	6	274	-0,9
13	i-Pr	Me	t-butyle		cyclohexyle	13	231	2,8
14	i-Pr	Me	t-butyle	Ph	CH2Ph	9	512	3,2
15	i-Pr	Me	benzyle	Ph		14	544	1,3
16	i-Pr	Me	t-butyle	Ph		14	> 2 500	1,0
17	i-Pr	Me	benzyle	Ph		9	88	1,7
18	i-Pr	Me	benzyle	Ph		17	> 2 500	-0,6
19	i-Pr	Me	benzyle			20	540	2,0

Tableau 1 : Impact de la modification des P1, P2 et P3 sur la sélectivité par rapport à la cathepsine B

Référence

Newton G *et al.* (2014). The discovery of potent, selective, and reversible inhibitors of the house dust mite peptidase allergen Der p 1: an innovative approach to the treatment of allergic asthma. *J. Med. Chem.*, **57** (22), 9447-9462

Étude de cas 2

Expertise Domainex

- Criblage virtuel via *LeadBuilder*
- Identification des hits
- Conception de médicaments basée sur la structure
- DMPK
- Chimie médicinale
- Optimisation des leads

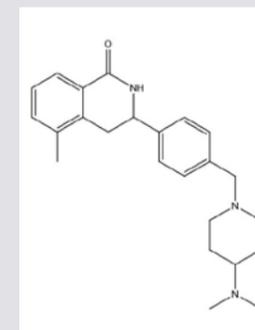
Domaine pathologique : Oncologie

La tankyrase est un membre de la famille PARP dont le rôle important dans la voie de signalisation Wnt a été démontré. *LeadBuilder* a été utilisé pour identifier des hits agissant comme inhibiteurs de tankyrase. Les structures cristallines précédemment publiées montraient la tankyrase sous une forme fermée, dans laquelle le site actif était inaccessible aux ligands. Domainex a construit un modèle d'homologie de tankyrase en utilisant la conformation fermée et une structure cristalline publiée de PARP1 dans une conformation ouverte. Ce modèle a été utilisé pour filtrer la base de données NICE de Domainex d'environ 1,5 million de composés commercialement disponibles, dans laquelle environ 1 000 composés ont été achetés. 59 hits ont été identifiés avec des IC₅₀ de 100 nM à 10 µM.

S'appuyant sur la cristallographie aux rayons X, un programme ultérieur de conception de médicaments basée sur la structure (incorporant du DMPK intégré pour informer chaque itération de la chimie médicinale, et le criblage précoce pour d'autres points faibles) a généré plusieurs séries de puissants inhibiteurs de tankyrase (<20 nM tankyrase, < 100 nM dans l'essai cellulaire Wnt), avec une excellente sélectivité sur PARP1 (> 30 fois), et de bonnes propriétés DMPK (par exemple, biodisponibilité orale chez les rongeurs > 50 %). Il a été démontré que les leads inhibent la croissance des xénogreffes tumorales non APC.

Quel a été le résultat positif ?

Une petite équipe est passée du hit au candidat-médicament en moins de 400 composés. Le projet a reçu des financements supplémentaires pour générer un second candidat, et a ensuite été cédé sous licence à une grande société pharmaceutique afin de développer ces composés en médicaments anticancéreux.



Tankyrase IC ₅₀	13 nM
Rapporteur Wnt-luc IC ₅₀	61 nM
Inhibition cellulaire SF ₅₀ (Non APC)	80 nM
MW	377,5
LE	0,38

Figure 1 : Exemple d'inhibiteur de tankyrase isoquinolone conçu et synthétisé chez Domainex

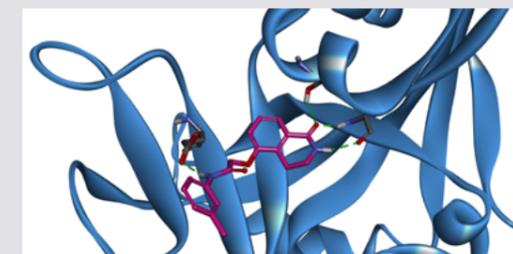


Figure 2 : Structure cristalline par rayons X d'un de nos composés lié à la tankyrase

Référence

Elliott R, Ashley J *et al.* (2015). Design and discovery of 3-aryl-5-substituted-isoquinolin-1-ones as potent tankyrase inhibitors. *Med. Chem. Commun.*, **6**, 1687-1692



Étude de cas 3

Expertise Domainex

- Chimie computationnelle
- Chimie médicinale
- Biologie d'essais
- Optimisation des leads
- DMPK
- Cristallographie aux rayons X

Domaine pathologique : Maladie cardiaque

La protéine Kinase 4 (MAP4K4), une sérine-thréonine kinase qui active la voie de signalisation JNK, est activée dans les cœurs humains défaillants et des modèles de rongeurs pertinents.

Par conséquent, le professeur Michael Schneider et son équipe de l'Imperial College de Londres ont émis le postulat qu'un inhibiteur de MAP4K4 serait en mesure de supprimer la mort des cellules cardiaques humaines, offrant la possibilité d'une cardioprotection après des crises cardiaques.

Un criblage empirique a été effectué sur la MAP4K4 humaine en utilisant environ 1 800 composés bioactifs, et le hit initial DMX-4640 (Figure 1) a été identifié comme point de départ pour les études de chimie médicinale.

Nous avons ensuite entrepris un programme de conception rationnelle de médicaments, incluant la cristallographie aux rayons X, pour produire le DMX-5804, un composé dont la solubilité dans l'eau est bien supérieure et la clairance métabolique réduite.

Nous avons démontré que l'inhibition de MAP4K4 par DMX-5804 confère une protection dans les hiPSC-CM (Figure 2) et réduit les lésions d'ischémie-reperfusion chez les souris de plus de 50 % (Figure 3).

La solubilité et les propriétés pharmacocinétiques de DMX-5804

étaient insuffisantes pour un candidat-médicament humain dans le cas de dommages ischémiques aigus, où une injection intraveineuse rapide est souhaitée.

Toutefois, d'autres modifications structurales ont mené à des composés dont les propriétés conviennent aux candidats cliniques (Figure 1).

Quel a été le résultat positif ?

En utilisant les hiPSC-CM comme plateforme la plus pertinente pour le silençage génique et la découverte de médicaments, nous avons conçu des petites molécules inhibitrices de MAP4K4. DMX-5804, un nouvel inhibiteur puissant et très sélectif de la MAP4K4, a été identifié pour des études de preuve de concept. En outre, nous avons pu optimiser davantage la série et avons identifié un certain nombre de composés avec des propriétés adaptées à un candidat clinique.

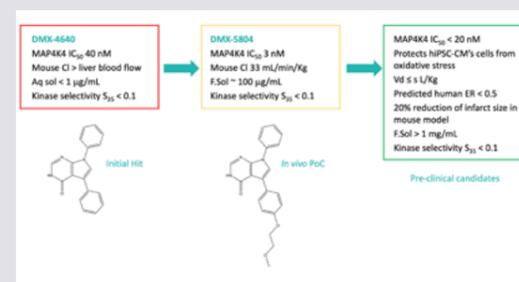


Figure 1: La progression de la chimie médicinale du premier hit, DMX-4640, jusqu'à l'identification des candidats cliniques

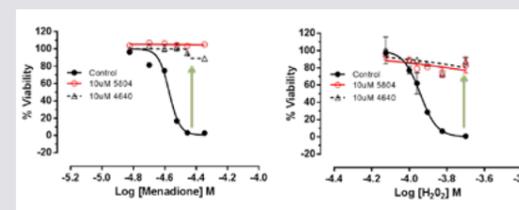


Figure 2: DMX-5804 confère une protection à 100 % contre deux signaux de stress oxydatifs dans les cellules souches cardiomyocytes

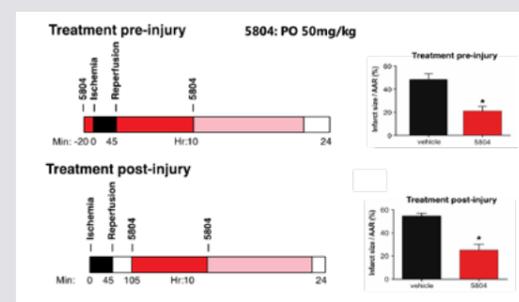


Figure 3: Premières études de preuve de concept réalisées chez la souris avec d'une dose orale de 50 mg/kg de DMX-5804

Référence

Schneider MD et al. (2019). MAP4K4 inhibition promotes survival of human stem cell-derived cardiomyocytes and reduces infarct size in vivo. *Cell Stem Cell*, 24 (4), 579-591

Établir des partenariats

Forte d'une expérience inégalée dans la résolution de problèmes de recherche, notre équipe scientifique hautement expérimentée obtient des résultats de manière rapide et efficace.

Nous travaillons en étroite collaboration avec des organisations ambitieuses dans le domaine des sciences de la vie à l'échelle mondiale. Découvrez ce que certaines d'entre elles disent de leur collaboration avec Domainex :



Professeur Alan Ashworth – Institute of Cancer Research (ICR)

“L'équipe Domainex est allée bien au-delà de ce que nous attendons d'un prestataire de services. Ils ont été de véritables partenaires, proactifs et compétents, dans ce que nous tentions de réaliser. Je travaillerais à nouveau avec eux sans hésitation.”



Professeur Michael Schneider – Imperial College

“Pour moi, le partenariat avec Domainex a tout simplement été idéal. L'ensemble des compétences, la rapidité, la base de connaissances, l'investissement, la réactivité et l'efficacité de tous les membres de l'équipe sont fabuleux, quel que soit le niveau d'ancienneté. J'attends toujours avec impatience nos réunions mensuelles d'équipe de projet, lors desquelles j'apprends énormément de choses.

Je travaillerais volontiers à nouveau avec Domainex et en fait, une nouvelle collaboration vient tout juste d'obtenir un financement. Ils sont toujours prêts, volontaires et très, très compétents.”



Dr Rich Boyce – Directeur principal de la recherche, PhoreMost Ltd.

“Domainex est un partenaire très précieux dans les programmes de découverte de médicaments de PhoreMost. L'expertise de l'entreprise en matière de criblage virtuel, par l'intermédiaire de sa plateforme LeadBuilder, a permis d'identifier des hits pour des cibles biologiques difficiles qui sont à présent poursuivies chez PhoreMost. Les connaissances approfondies et l'expertise de Domainex en chimie computationnelle nous permettent de faire progresser plusieurs projets rapidement et de manière rentable.”



Dr Neil Weir – ancien vice-président senior, Discovery Research UCB

“Le partenariat avec Domainex a été inestimable pour notre programme de découverte MEK. Des collaborations fructueuses comme celle-ci sont un élément clé de la recherche novatrice et de pointe d'UCB. Nous espérons que la nouvelle classe d'inhibiteurs du MEK que l'équipe de l'UCB a découverte bénéficiera aux patients.”



À propos de Domainex

Domainex est une société de services de découverte de médicaments entièrement intégrée basée à Cambridge, au Royaume-Uni. Nous servons les laboratoires pharmaceutiques, biotechnologiques, universitaires et les fondations de patients dans le monde entier. Avec plus de 70 biologistes et chimistes hautement expérimentés, nous travaillons en partenariat avec nos clients, de la cible de la maladie jusqu'à la désignation de candidats-médicaments. Nous avons acquis une solide réputation en fournissant à nos clients des idées novatrices et en entreprenant des études expérimentales de haute qualité et pionnières. Nous nous efforçons d'établir des relations solides et dynamiques avec nos clients. En 2020, nous avons servi plus de 50 clients venus du Royaume-Uni, d'Europe, des États-Unis et d'Australie et avons enregistré un taux de poursuite de projet de plus de 70 % vers l'étape suivante du processus.

Comment Domainex peut-elle aider votre projet de découverte de médicaments ?

Nos scientifiques multidisciplinaires hautement expérimentés – biologistes moléculaires, biochimistes protéiques, biologistes d'essais, biologistes de la structure, chimistes médicaux, computationnels et analytiques – vous soutiendront pour faire avancer vos projets de découverte de médicaments vers le développement efficace et efficient de médicaments. Nous fournissons des programmes personnalisés pour répondre à vos besoins spécifiques à chaque étape de la découverte de médicaments. Nous bénéficions d'une vaste expertise accumulée au cours des 20 dernières années dans un large éventail de cibles médicamenteuses et de domaines thérapeutiques. Regroupés sur un seul site avec accès aux technologies de pointe les plus récentes, nous sommes en mesure de vous aider à atteindre vos objectifs et d'enrichir votre pipeline de recherche.

Contacts

Si vous souhaitez en savoir plus sur les services de recherche de Domainex ou nous parler de vos propres besoins en matière de découverte de médicaments, contactez-nous à l'adresse suivante: enquiries@domainex.co.uk

Nous pouvons également être contactés directement comme suit :

Dr. Thomas Mander MBA

Président-directeur général
tom.mander@domainex.co.uk
Tél. : +44 (0) 1223 743174
Mob : +44 (0)7584 578024

Domainex

Chesterford Research Park
Little Chesterford
Cambridge
CB10 1XL, Royaume-Uni

Réseaux sociaux

 Domainex
 @Domainex_UK

