

# Servizi integrati per la scoperta di farmaci Domainex

Il partner di ricerca  
che crea soluzioni innovative



## Introduzione

"Ogni composto conta". Non è uno slogan: è il nostro modo di lavorare. La ricerca farmacologica è un processo complesso, ma il nostro obiettivo è semplice: mettere in campo innovazione e collaborazione, per aiutarvi a trasformare idee e scoperte in terapie di grande successo per i pazienti, in **modo efficace ed efficiente**. Per riuscirci, applichiamo la nostra notevole potenza intellettuale ed esperienza, tecnologie all'avanguardia e processi consolidati per raggiungere scoperte terapeutiche epocali, per voi.

Gli scienziati Domainex hanno lavorato e sviluppato esperienza in diverse aree terapeutiche, tra cui oncologia, immuno-oncologia, infiammazione, malattie cardiovascolari e respiratorie. Il nostro approccio alla ricerca farmacologica integrato e basato sulla scienza unisce il talento, la creatività e l'esperienza del nostro team multidisciplinare, le nostre tecnologie proprietarie e un approccio altamente collaborativo, per **raggiungere grandi risultati**.

### Formazione di relazioni dinamiche

Nel 2020 abbiamo servito oltre 50 clienti in Regno Unito, Europa, Stati Uniti e Australia e abbiamo avuto un tasso di prosecuzione alla fase successiva del processo di **oltre il 70%** dei progetti.

## Collaborate con noi per accedere a un team di altissimo livello, costituito per soddisfare le vostre esigenze

>150 il numero di **brevetti** in cui i nostri scienziati sono citati come inventori

>350 il numero di **paper peer-reviewed** in cui i nostri scienziati figurano come autori

>85% dei nostri 70 dipendenti sono **scienziati in attività**

>80% dei nostri scienziati ha un **dottorato di ricerca**

>8 il numero medio di **anni di esperienza** dei nostri scienziati nella ricerca farmacologica

3 il numero di farmaci candidati che i nostri clienti **hanno portato alla fase di sperimentazione clinica**

4 il numero di **candidati farmaci che abbiamo contribuito a elaborare** nello sviluppo pre-clinico

## Il nostro approccio integrato alla scoperta di farmaci

Domainex offre una vasta gamma di servizi per la scoperta di farmaci, dalla produzione di proteine allo sviluppo di saggi, fino alla chimica farmaceutica per l'ottimizzazione dei composti guida. Un project leader dedicato ascolterà le vostre esigenze e fornirà soluzioni scientifiche su misura e ponderate, per sostenere il vostro progetto in ogni fase. Il nostro approccio integrato, se applicato dalle proteine bersaglio fino al candidato farmaco, ha registrato successi comprovati nel fornire soluzioni tempestive ed economiche e generare nuova proprietà intellettuale per i nostri clienti.



### Scoperta di farmaci integrata

**Sir Simon Campbell** con Tom Mander, CEO di Domainex, all'apertura del Domainex Medicines Research Centre (novembre 2016).

La struttura di circa 1800 mq si trova nell'hub di bioscienze di Cambridge e comprende oltre 50 cappe chimiche e laboratori di biologia dedicati, tra cui diverse aree per le colture cellulari.

## Produzione di proteine e sviluppo di saggi

Spesso i nostri scienziati utilizzano approcci bioinformatici o basati sulla letteratura per la progettazione di costrutti di espressione, ma la nostra tecnologia di ricerca del dominio combinatorio (CDH) è ideale per proteine più impegnative.



CDH è la nostra tecnologia brevettata che consente di generare diverse migliaia di varianti di proteine bersaglio per identificare nuovi costrutti adatti, da utilizzare nei saggi o per la biologia strutturale.



PoLiPa è la nostra piattaforma generica consolidata per la preparazione efficiente di proteine di membrana stabili e altamente purificate, come i GPCR, da utilizzare nella scoperta di farmaci. Senza la necessità di mutazioni termostabilizzanti o detergenti, la nostra tecnologia consente un rapido accesso a membrane target farmacologicamente intatte con applicazioni versatili, che si mantengono stabili per diversi mesi.



Sia che si cerchino soluzioni biologiche di alta qualità per i saggi, basate su tecniche consolidate, oppure test più innovativi, il talentuoso team Domainex farà di tutto per rispondere alle vostre esigenze. Offriamo una serie completa di servizi, tra cui saggi biofisici, biochimici e cellulari su misura, screening e test ADME. Di routine, eseguiamo screening a cascata relativi a potenza, selettività, test fenotipici e MOA per supportare ogni fase della ricerca farmacologica.

## Identificazione dei composti capostipite

Un fattore critico per proseguire efficacemente un progetto di scoperta di farmaci di successo è la qualità del punto di partenza. Domainex offre servizi di screening dei composti capostipite rapidi e convenienti per soddisfare ogni esigenza.



*LeadBuilder* è il nuovo approccio di Domainex allo screening virtuale. Il suo punto focale è il nostro database virtuale NICE (numero di entità chimiche di interesse) che include circa 1,5 milioni di composti e che è stato assemblato a partire dalle raccolte di noti fornitori commerciali e filtrato in modo da identificare solo i composti con proprietà simili ai composti guida. Questa raccolta può essere vagliata in appena 2 settimane per generare un elenco virtuale di hit con 500-1000 composti.



*FragmentBuilder* è la piattaforma di scoperta farmacologica basata su frammenti (FBDD) di Domainex che ci consente di identificare rapidamente i composti hit rispetto al target prescelto. Partendo da un gene bersaglio, Domainex utilizza la sua esperienza nel campo FBDD nella scienza delle proteine, nella biologia dei dosaggi e nella chimica farmacologica per scoprire composti guida trattabili e brevettabili a costi contenuti.

## Hit-to-lead e ottimizzazione dei composti guida



Nella fase di hit-to-lead del progetto, il nostro obiettivo è stabilire il potenziale di ciascun composto capostipite per svilupparlo in composti guida il più rapidamente possibile, al fine di concentrare il successivo lavoro di ottimizzazione dei composti guida sulla serie chimica più promettente. Siamo in grado di fornire un team completamente integrato, che include professionisti di chimica farmacologica, computazionale e analitica pronti a progettare, sintetizzare e purificare nuovi composti, nonché biologi dei dosaggi per selezionare i composti e progettare il sistema di screening a cascata ottimale per ogni singolo progetto.



I nostri biologi strutturali possono generare strutture cristalline ad alta risoluzione ai raggi X, che forniscono informazioni strutturali inestimabili per il programma. Inoltre offriamo una vasta gamma di servizi ADME *in vitro* per profilare i composti e garantire che si sviluppino solo i composti con le maggiori possibilità di successo.

## Caso di studio 1

### Competenza Domainex

- Chimica farmacologica
- Chimica computazionale
- DMPK
- Progettazione di farmaci basata sulla struttura
- Ottimizzazione dei composti guida

### Ambito patologico: Asma

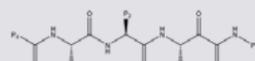
Der p 1 è una cisteina proteasi escretata dagli acari della polvere domestica ed è una delle principali cause dell'asma allergica. In collaborazione con la St George's University London e l'Università di Manchester, ci siamo proposti di identificare un candidato farmaco adatto alla somministrazione tramite inalatore di polvere secca (DPI). Il punto di partenza era un inibitore irreversibile a base peptidica ritenuto inadatto alla somministrazione a lungo termine in ambito allergico a causa di dubbi sul suo potenziale profilo di sicurezza.

Il team Domainex ha progettato con successo un sostituto per il farmacoforo irreversibile impiegando un gruppo di legame reversibile e covalente che ha mantenuto i benefici di un tasso di dissociazione lento, ma senza il rischio di eventi avversi. Il team di chimica computazionale ha utilizzato le informazioni strutturali provenienti dalle strutture cristalline pubblicate di Der p 1 e dalle relative peptidasi della cisteina umana per conferire una eccellente selettività e una migliore stabilità alle proteasi nel polmone. Le proprietà fisico-chimiche sono state messe a punto per ottimizzare la ritenzione polmonare, confermata dalla lunga durata di azione mostrata nei modelli allergici in cui roditori sono stati esposti a granuli di acari della polvere domestica. Anche le proprietà metaboliche, di legame alle proteine plasmatiche e di assorbimento orale sono state ottimizzate per garantire bassi livelli di esposizione sistemica e quindi ridurre i rischi di effetti avversi. Il team Domainex ha dimostrato che i composti erano compatibili per l'uso con inalatori di polvere secca identificando composti con forme cristalline stabili che potevano essere micronizzate per creare particelle di dimensioni appropriate per la somministrazione tramite inalatore.

### Qual è stato l'esito positivo?

Un candidato farmaco e una serie di composti di backup credibili sono stati identificati dalla serie primaria.

Il lavoro sul programma di follow-up ha portato a una serie differenziata con una modalità di legame non covalente, che ha dimostrato efficacia *in vivo*.



Composto	P1	P2	P3	P4	P'	Der p 1 IC <sub>50</sub> (nM)	Cat B IC <sub>50</sub> (nM)	LogD <sub>7,4</sub>
4	n-Bu	Me	benzile	Ph	cicloesile	8	17	
5	i-Pr	Me	benzile	Ph	cicloesile	18	52	
6	i-Pr	Me	benzile	Ph	benzile	12	50	
7	t-bu	Me	benzile	Ph	cicloesile	9167	Non determinato	
8	i-Pr	Me	t-butile	Ph	cicloesile	14	378	3,9
9	i-Pr	Me	C(Me) <sub>2</sub> Ph	Ph	benzile	42	446	
10	i-Pr	n-Pr	benzile	Ph	cicloesile	164	67	
11	i-Pr	Me	t-butile		benzile	18	>2500	3,4
12	i-Pr	Me	t-butile		Benzile	6	274	-0,9
13	i-Pr	Me	t-butile		cicloesile	13	231	2,8
14	i-Pr	Me	t-butile	Ph	CH2Ph	9	512	3,2
15	i-Pr	Me	benzile	Ph		14	544	1,3
16	i-Pr	Me	t-butile	Ph		14	>2500	1,0
17	i-Pr	Me	benzile	Ph		9	88	1,7
18	i-Pr	Me	benzile	Ph		17	>2500	-0,6
19	i-Pr	Me	benzile			20	540	2,0

Tabella 1: Impatto della modifica di P1, P2 e P3 sulla selettività rispetto alla Catepsina B

### Riferimento

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

## Caso di studio 2

### Competenza Domainex

- Screening virtuale tramite *LeadBuilder*
- Identificazione dei composti capostipite
- Progettazione di farmaci basata sulla struttura
- DMPK
- Chimica farmacologica
- Ottimizzazione dei composti guida

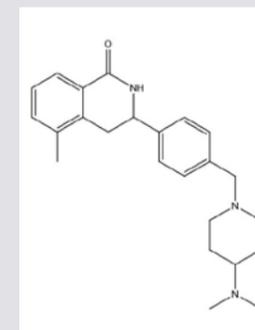
### Ambito patologico: Oncologia

La tanchirasi fa parte della famiglia PARP, che ha dimostrato di svolgere un ruolo importante nella via di segnalazione Wnt. *LeadBuilder* è stato utilizzato per identificare i composti capostipite che hanno agito come inibitori della tanchirasi. Strutture cristalline precedentemente pubblicate mostravano la tanchirasi in forma chiusa, in cui il sito attivo era inaccessibile ai ligandi. Domainex ha costruito un modello di omologia della tanchirasi usando la conformazione chiusa e una struttura cristallina pubblicata di PARP1 in una conformazione aperta. Questo modello è stato utilizzato per passare in rassegna il database NICE Domainex di circa 1,5 milioni di composti disponibili in commercio, da cui sono stati acquistati circa 1000 composti. Sono stati identificati 59 composti capostipite con valori IC<sub>50</sub> tra 100 nM e 10 μM.

Supportato dalla cristallografia a raggi X, un successivo programma di Structure-based drug design (che incorpora DMPK integrato per informare ciascuna iterazione della chimica farmaceutica, nonché lo screening precoce di altre problematiche) ha generato diverse serie di potenti inibitori della tanchirasi (tanchirasi <20 nM, <100 nM nel test delle cellule reporter Wnt), con un'eccellente selettività rispetto a PARP1 (>30 volte) e buone proprietà DMPK (ad esempio biodisponibilità orale nei roditori >50%). È stato dimostrato che i composti guida inibivano la crescita di xenotrapianti di tumori APC-null.

### Qual è stato l'esito positivo?

Una piccola squadra è passata da un composto capostipite a un candidato farmaco in meno di 400 composti. Il progetto ha ricevuto ulteriori finanziamenti per generare un candidato di backup ed è stato successivamente concesso in licenza a una grande azienda farmaceutica per sviluppare questi composti come farmaci antitumorali.



Tanchirasi IC <sub>50</sub>	13 nM
WNT-luc reporter IC <sub>50</sub>	61 nM
Inibizione cellulare SF <sub>50</sub> (APC <sup>null</sup> )	80 nM
MW	377,5
LE	0,38

Figura 1: Esempio di inibitore della tanchirasi a base di isochinolina progettato e sintetizzato da Domainex

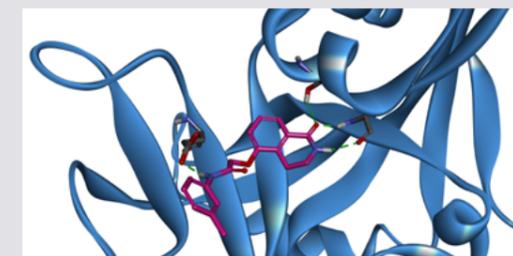


Figura 2: Struttura cristallina a raggi X di uno dei nostri composti legati alla tanchirasi

### Riferimento

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



## Caso di studio 3

### Competenza Domainex

- Chimica computazionale
- Chimica farmacologica
- Biologia dei dosaggi
- Ottimizzazione dei composti guida
- DMPK
- Cristallografia a raggi X

### Ambito patologico: Cardiopatia

La proteina chinasi chinasi chinasi chinasi 4 attivata dai mitogeni (MAP4K4), una serina/treonina chinasi che attiva la via di segnalazione JNK, è attivata nei cuori umani malati e nei modelli di roditori pertinenti. Pertanto, il professor Michael Schneider e il suo team dell'Imperial College London hanno postulato che un inibitore di MAP4K4 sarebbe stato in grado di sopprimere la morte delle cellule cardiache umane, offrendo la possibilità di una funzione cardioprotettiva in seguito a infarto.

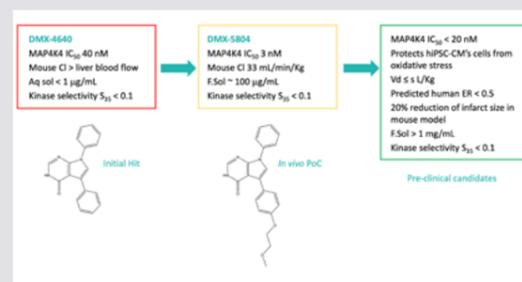
È stato effettuato uno screening empirico relativo al MAP4K4 umano utilizzando circa 1800 composti bioattivi e il composto capostipite iniziale, DMX-4640 (Figura 1), è stato identificato come punto di partenza per gli studi di chimica farmacologica. Abbiamo quindi intrapreso un programma di progettazione razionale dei farmaci, compresa la cristallografia a raggi X, per produrre DMX-5804, un composto con una solubilità in acqua significativamente maggiore e una ridotta clearance metabolica.

Abbiamo dimostrato che l'inibizione di MAP4K4 da parte di DMX-5804 conferisce protezione alle hiPSC-CM (Figura 2) e riduce la lesione da ischemia-riperfusioni nei topi >50% (Figura 3). La solubilità e le proprietà farmacocinetiche di DMX-5804 erano insufficienti per un candidato farmaco umano per lesioni ischemiche acute, in cui si auspica una rapida infusione endovenosa. Tuttavia, ulteriori modifiche strutturali hanno portato a composti con proprietà adatte ai candidati clinici (figura 1).

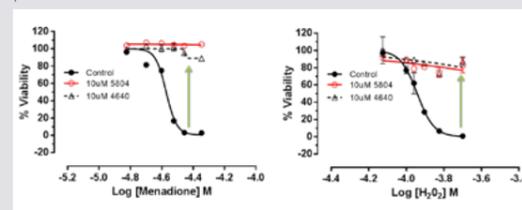
### Qual è stato l'esito positivo?

Utilizzando hiPSC-CMs come piattaforma più rilevante per il silenziamento genico e la scoperta di farmaci, abbiamo progettato inibitori a piccole molecole di MAP4K4. DMX-5804, un nuovo inibitore a piccole molecole di MAP4K4 potente e altamente selettivo, che è stato identificato per studi proof of concept.

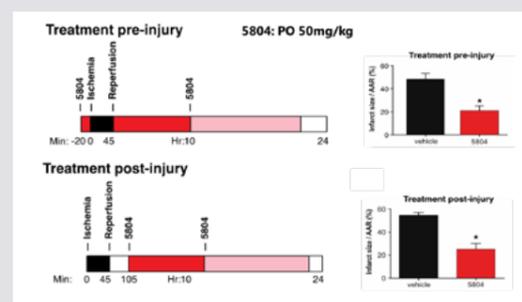
Inoltre, siamo stati in grado di ottimizzare ulteriormente la serie e abbiamo identificato una serie di composti con proprietà adatte a un candidato clinico.



**Figura 1:** Progressione della chimica farmacologica dal composto capostipite iniziale, DMX-4640, fino all'identificazione dei candidati pre-clinici



**Figura 2:** DMX-5804 conferisce una protezione al 100% contro due segnali di stress ossidativo nei cardiomiociti da cellule staminali



**Figura 3:** Studi proof of concept iniziali condotti su topi utilizzando una dose orale di 50 mg/kg di DMX-5804

### Riferimento

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

## Costruire partnership

Con un track record senza pari nella risoluzione delle sfide della ricerca, il nostro team scientifico di grande esperienza offre risultati di successo in modo efficiente e rapido.

Lavoriamo a stretto contatto e in collaborazione con organizzazioni ambiziose nel settore delle scienze della vita a livello globale. Ecco cosa dicono alcuni di loro sul lavoro con Domainex:



**Professor Alan Ashworth – Institute of Cancer Research (ICR)**

*"Il team Domainex è andato ben oltre le nostre aspettative come fornitore di servizi. Si sono rivelati partner proattivi, esperti e autentici e si sono impegnati per raggiungere i risultati auspicati. Non esiterei a lavorare nuovamente con loro."*



**Dr Rich Boyce – Senior Director of Research, PhoreMost Ltd.**

*"Domainex si è dimostrato un partner di grande valore nei programmi di scoperta di farmaci di PhoreMost. L'esperienza dell'azienda nello screening virtuale, attraverso la sua piattaforma LeadBuilder, ha permesso l'identificazione di composti capostipite a piccole molecole per obiettivi biologici impegnativi che PhoreMost sta studiando."*

*"La profonda conoscenza e competenza di Domainex nella chimica computazionale ci sta consentendo di avanzare in più progetti in modo rapido ed economico."*

## Imperial College London

**Professor Michael Schneider – Imperial College**

*"Per me, collaborare con Domainex è stato a dir poco ideale. Le abilità, l'intraprendenza, la base di conoscenze, l'impegno, la reattività e l'efficienza di tutti i membri del team sono straordinari, ad ogni livello. Ero sempre ansioso di partecipare agli incontri mensili con il team di progetto e ho imparato moltissimo da loro."*

*"Sarei felice di lavorare ancora con Domainex e in effetti sto per intraprendere una nuova collaborazione con loro, che è appena stata finanziata. Pronti, volenterosi, ed estremamente capaci."*



**Dr Neil Weir – ex Senior Vice President, Discovery Research UCB**

*"La partnership con Domainex è stata preziosa per il nostro programma di scoperta MEK. Collaborazioni di successo come questa sono una parte fondamentale della ricerca innovativa e all'avanguardia di UCB. Ci auguriamo che la nuova classe di inibitori MEK che il team UCB ha scoperto porterà benefici ai pazienti."*



# Informazioni su Domainex

Domainex è una società di servizi di scoperta di farmaci completamente integrata con sede a Cambridge, in Regno Unito. Lavoriamo al fianco di organizzazioni farmaceutiche, biotecnologiche, organizzazioni accademiche e fondazioni di pazienti in tutto il mondo. Con oltre 70 biologi e chimici di grande esperienza, lavoriamo in collaborazione con i nostri clienti dall'individuazione della patologia target fino alla definizione di candidati farmaci. Abbiamo costruito una solida reputazione per fornire ai nostri clienti idee innovative e intraprendere studi sperimentali all'avanguardia e di alta qualità. Ci impegniamo per costruire relazioni solide e dinamiche con i nostri clienti. Nel 2020 abbiamo servito oltre 50 clienti in Regno Unito, Europa, Stati Uniti e Australia e abbiamo registrato un tasso di rinnovo dei progetti di oltre il 70%.

## In che modo Domainex può aiutare il vostro progetto di scoperta di farmaci?

I nostri scienziati multidisciplinari di grande esperienza – biologi molecolari, biochimici delle proteine, biologi dei dosaggi, biologi strutturali, chimici farmaceutici, computazionali e analitici – sono a disposizione per assistere il cliente e far avanzare i suoi progetti di scoperta di farmaci verso uno sviluppo di farmaci efficace ed efficiente. Forniamo programmi personalizzati per soddisfare ogni esigenza specifica, in tutte le fasi della scoperta di farmaci. Attingiamo ad una vasta esperienza costruita negli ultimi 20 anni, rispetto a una vasta gamma di target farmacologici e aree terapeutiche. Poiché abbiamo un'unica sede, con accesso alle tecnologie più all'avanguardia, siamo in grado di aiutare i clienti a realizzare i propri obiettivi e arricchire la sua pipeline di scoperta.

## Contatti

Per saperne di più sui servizi offerti da Domainex o parlarci delle vostre esigenze di scoperta di farmaci, contattateci all'indirizzo: [enquiries@domainex.co.uk](mailto:enquiries@domainex.co.uk)

In alternativa, è possibile contattare direttamente:

### Dr. Thomas Mander MBA

Chief Executive Officer  
[tom.mander@domainex.co.uk](mailto:tom.mander@domainex.co.uk)

**Tel:** +44 (0) 1223 743174

**Cel:** +44 (0)7584 578024

### Domainex

Chesterford Research Park  
Little Chesterford  
Cambridge  
CB10 1XL, Regno Unito

### Social



Domainex



@Domainex\_UK

