Domainex
Enrich your Medicines Pipeline

Servicios integrados para el desarrollo y descubrimiento de nuevos fármacos en Domainex

El coloborador que crea soluciones innovadoras

Domainex

Introducción

«Cada compuesto cuenta». No es un eslogan; es nuestra forma de trabajar. El desarrollo de nuevos medicamentos es un proceso complejo, pero nuestro objetivo es simple: proporcionaremos innovación a través de nuestra colaboración para ayudarle a convertir ideas y descubrimientos en tratamientos beneficiosos para los pacientes, **de manera eficaz y eficiente**. Esto implica utilizar nuestra considerable capacidad intelectual, experiencia, tecnologías de vanguardia y procesos establecidos para hacer avances terapéuticos en su nombre.

Los científicos de Domainex tienen experiencia en diferentes áreas terapéuticas, que incluyen cáncer, inmunooncología, procesos inflamatorios, enfermedades cardiovasculares y enfermedades respiratorias. Nuestro enfoque integrado basado en la ciencia y orientado hacia el desarrollo de nuevos farmacos reúne el talento, la creatividad y la experiencia de nuestro equipo multidisciplinar, tecnologías patentadas y un método en colaboración con el fin de **conseguir resultados**.

Creación de relaciones dinámicas

En 2020, proporcionamos nuestros servicios a más de 50 clientes procedentes del Reino Unido, Europa, Estados Unidos y Australia, y tuvimos una tasa de continuación de proyectos a la siguiente etapa del proyecto de **más del 70 %**.

Descubrimiento integrado de fármacos

Sir Simon Campbell con Tom Mander, director ejecutivo de Domainex, en la inauguración del Medicines Research Centre de Domainex (noviembre de 2016).

Las instalaciones de 1858 metros cuadrados se encuentran en el núcleo de Biociencia de Cambridge, e incluyen más de 50 campanas extractoras de gases dedicadas a química sintética y laboratorios especializados en biología, incluyendo instalaciones de cultivo celular.

Trabaje con nosotros para acceder a un equipo de primera clase creado para satisfacer sus necesidades

>150 **número de patentes** en las que nuestros científicos aparecen como inventores

>350 número de **artículos referenciados** en los que nuestros científicos constan como autores

>85 % porcentaje de nuestros 70 empleados que son **científicos en activo**

>80 % porcentaje de nuestros científicos que tienen un **doctorado**

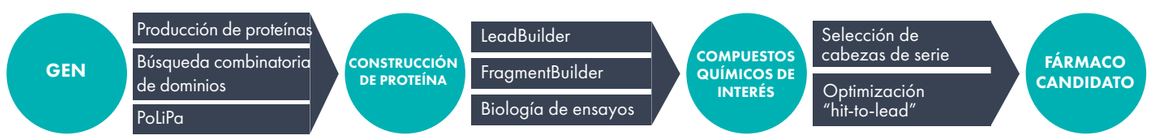
>8 **años de experiencia** promedio de nuestros científicos en investigación farmaceútica

3 número de fármacos candidatos que nuestros clientes **han incluido en ensayos clínicos**

4 número **de fármacos candidatos que hemos ayudado a descubrir** que han alcanzado desarrollo preclínico

Nuestro enfoque integrado en el descubrimiento de fármacos

Domainex ofrece una amplia gama de servicios para el descubrimiento de fármacos, desde la producción de proteínas y el desarrollo de ensayos hasta química médica para la optimización de los mejores candidatos. El líder de proyecto evaluará sus necesidades y proporcionará soluciones científicas personalizadas para apoyar su proyecto durante todo el proceso. Nuestro enfoque integrado, cuando se aplica desde la proteína objetivo hasta el fármaco candidato, tiene un historial de éxito demostrado al ofrecer soluciones rentables tanto en coste como en tiempo, y al generar nueva propiedad intelectual para nuestros clientes.



Producción de proteínas y desarrollo de ensayos

Nuestros científicos a menudo utilizan enfoques basados en la bibliografía existente o en la bioinformática para el diseño de expresiones, pero nuestra tecnología de búsqueda combinatoria de dominios (CDH) se puede utilizar para proteínas más complejas.

Combinatorial Domain Hunting
Unlocking Challenging Proteins

CDH es nuestra tecnología patentada con el fin de generar miles de variantes de proteínas objetivo para identificar construcciones novedosas adecuadas, que pueden utilizarse en ensayos biológicos o en biología estructural.

PoLiPa
Accelerating Membrane Protein Research

PoLiPa es nuestra plataforma genérica establecida para la preparación eficiente de proteínas de membrana estables y altamente purificadas, como los GPCR, para que se usen en el descubrimiento de fármacos. Sin necesidad de mutaciones termo-estabilizantes o detergentes, nuestra tecnología permite acceder rápidamente a membranas objetivo farmacológicamente intactas con aplicaciones versátiles y que son estables durante varios meses.

Assay Biology
Quality Data Throughout

Independientemente de si busca soluciones para ensayos biológicos de alta calidad basados en técnicas establecidas o innovadoras, el equipo especializado de Domainex se esforzará por conseguir la solución que necesite. Ofrecemos un amplio conjunto de servicios, entre ellos, ensayos biofísicos, bioquímicos y basados en células, cribado y pruebas farmacocinéticas. De forma rutinaria, llevamos a cabo cascadas de cribado de potencia, selectividad, mecanismo de acción y ensayos fenotípicos para apoyar cada etapa de la investigación de medicamentos.

Identificación de compuestos de interés

La calidad del punto de partida de un proyecto basado en el descubrimiento de nuevos fármacos es un factor determinante en el éxito del proyecto. Domainex ofrece servicios de cribado de compuestos activos rápidos y rentables para adaptarse a sus necesidades.

LeadBuilder
Taking a Rational Route to Leads

LeadBuilder es el novedoso enfoque de Domainex para realizar cribados virtuales. Ha sido desarrollado a partir de nuestra base de datos virtual NICE (número de entidades químicas interesantes), con aproximadamente 1,5 millones de compuestos, generada con colecciones de proveedores comerciales con reputación y cribada para que solo permanezcan compuestos con propiedades similares a los compuestos líder. Esta colección se puede cribar en tan solo 2 semanas para generar una lista de 500-1000 compuestos.

FragmentBuilder
Efficient Fragments to Quality Leads

FragmentBuilder es la plataforma de descubrimiento de fármacos basada en fragmentos (FBDD) de Domainex, que nos permite identificar rápidamente los compuestos según el objetivo elegido. Partiendo de un gen objetivo, Domainex utiliza su experiencia en FBDD en ciencia de proteínas, ensayos biológicos y química médica para descubrir compuestos líder de manera económica.

Selección y optimización de compuestos líder

Medicinal Chemistry
Delivering Drug Candidates

Analytical Chemistry
Reaching Peak Precision

Structural Biology
Revealing New Dimensions

En la etapa de selección de compuestos objetivo para su proyecto, nuestro objetivo es establecer lo más rápido posible el potencial que cada uno de sus compuestos tiene de convertirse en líder de una serie, con el fin de centrar nuestro trabajo posterior de optimización en la serie más prometedora. Proporcionamos un equipo totalmente integrado, que incluye químicos médicos, computacionales y analíticos que diseñan, sintetizan y purifican compuestos novedosos, así como biólogos especializados en ensayos que llevan a cabo el cribado de compuestos y definen la cascada de cribado óptima para su proyecto.

Nuestros biólogos estructurales generan estructuras basadas en rayos X de alta resolución obtenidos a partir de cristales, ofreciendo información estructural indispensable para su programa. Asimismo, ofrecemos una amplia gama de servicios farmacocinéticos in vitro para proporcionar un perfil de sus compuestos y asegurar que solo avancen aquellos con mayores posibilidades de éxito.

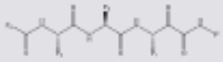
Caso práctico 1

Experiencia de Domainex

- Química medicinal
- Química computacional
- DMPK
- Diseño de fármacos basado en estructuras
- Optimización de cabezas de serie

Área de enfermedad: asma

Der p 1 es una proteasa de cisteína excretada por los ácaros del polvo doméstico (HDM) y es una de las principales causas de asma alérgica. En colaboración con la St George's University de Londres y la Universidad de Mánchester, nos propusimos identificar un medicamento candidato adecuado para su administración por inhalación de polvo seco (IPS). El punto de partida fue un inhibidor irreversible con base de péptidos considerado inadecuado para la administración a largo plazo en un entorno de alergia, debido a las dudas sobre su posible perfil de toxicidad. El equipo de Domainex diseñó un sustituto para el farmacóforo irreversible mediante el empleo de un grupo de unión reversible y covalente que conservaba los beneficios de una constante de disociación lenta, pero sin el riesgo de provocar reacciones adversas. El equipo de química computacional utilizó información estructural basado en estructuras cristalinas Der p 1 y de cisteína peptidasa humana, asociadas para diseñar una selectividad exquisita, y mejoró la estabilidad de las proteasas en el pulmón. Se modificaron las propiedades fisicoquímicas para optimizar la retención pulmonar, y esto quedó comprobado por la larga duración de la acción mostrada en modelos de alergia donde los roedores estaban expuestos a las heces de ácaros de polvo doméstico. También se optimizaron las propiedades metabólicas de absorción oral y de unión de proteínas plasmáticas para garantizar niveles bajos de exposición sistémica y, por lo tanto, menores riesgos de acontecimientos adversos. El equipo de Domainex demostró que los compuestos eran compatibles para su uso con inhaladores de polvo seco mediante la identificación de compuestos con formas cristalinas estables, que podían micronizarse para conseguir partículas de un tamaño apropiado para la administración por inhalación.



Compuesto	P1	P2	P3	P4	P'	Der p 1 IC_{50} (nM)	Cat B IC_{50} (nM)	$LogD_{7.4}$
4	*n*-Bu	Me	bencilo	Ph	ciclohexilo	8	17	
5	*i*-Pr	Me	bencilo	Ph	ciclohexilo	18	52	
6	*i*-Pr	Me	bencilo	Ph	bencilo	12	50	
7	*t*-bu	Me	bencilo	Ph	ciclohexilo	9167	No determinado	
8	*i*-Pr	Me	t-butilo	Ph	ciclohexilo	14	378	3,9
9	*i*-Pr	Me	$C(Me)_2Ph$	Ph	bencilo	42	446	
10	*i*-Pr	n-Pr	bencilo	Ph	ciclohexilo	164	67	
11	*i*-Pr	Me	t-butilo		bencilo	18	>2500	3,4
12	*i*-Pr	Me	t-butilo		bencilo	6	274	-0,9
13	*i*-Pr	Me	t-butilo		ciclohexilo	13	231	2,8
14	*i*-Pr	Me	t-butilo	Ph	CH2Ph	9	512	3,2
15	*i*-Pr	Me	bencilo	Ph		14	544	1,3
16	*i*-Pr	Me	t-butilo	Ph		14	>2500	1,0
17	*i*-Pr	Me	bencilo	Ph		9	88	1,7
18	*i*-Pr	Me	bencilo	Ph		17	>2500	-0,6
19	*i*-Pr	Me	bencilo			20	540	2,0

Tabla 1: El impacto de modificar P1, P2 y P3 en la selectividad sobre la catepsina B

Referencia

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

¿Cuál fue el resultado?

En la serie primaria se identificaron un fármaco candidato y una serie de compuestos de apoyo admisibles. El trabajo durante el programa de seguimiento dio lugar a una serie diferenciada con un modo de unión no covalente que verificó la eficacia *in vivo*.

Caso práctico 2

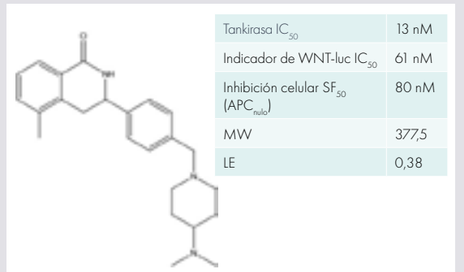
Experiencia de Domainex

- Cribado virtual a través de LeadBuilder
- Identificación de compuestos de impacto
- Diseño de fármacos basado en estructuras
- DMPK
- Química medicinal
- Optimización de compuesto líder

Área de enfermedad: oncología

La tankirasa es un miembro de la familia PARP que ha demostrado que desempeña un papel importante en la vía de señalización Wnt. Se utilizó LeadBuilder para identificar compuestos líder que actuaban como inhibidores de la tankirasa. Las estructuras cristalinas publicadas anteriormente mostraban tankirasa en forma cerrada, en la que el sitio activo era inaccesible para los ligandos. Domainex desarrolló un modelo de homología de la tankirasa utilizando la conformación cerrada y una estructura de cristal publicada de PARP1 en una conformación abierta. Este modelo se utilizó para cribar la base de datos NICE de Domainex de aproximadamente 1,5 millones de compuestos disponibles comercialmente, de los cuales alrededor de 1000 fueron comprados. Se identificaron 59 compuestos con valores IC_{50} entre 100 nM y 10 µM.

Gracias a la cristalografía de rayos X, un programa posterior de diseño de fármacos basado en estructuras (que incorporaba DMPK integrado para notificar cada iteración de química medicinal, y el cribado temprano de otras predisposiciones) generó varias series de potentes inhibidores de la tankirasa (<20 nM tankirasa, <100 nM en ensayo celular indicador de Wnt), con una excelente selectividad sobre PARP1 (>30 veces), y buenas propiedades de DMPK (por ejemplo, biodisponibilidad oral en roedores superior al 50 %). Se demostró que los compuestos líder inhiben el crecimiento de xenoinjertos tumorales sin APC.



Tankirasa IC_{50}	13 nM
Indicador de WNT-luc IC_{50}	61 nM
Inhibición celular SF_{50} (APC_{nulo})	80 nM
MW	377,5
LE	0,38

Figura 1: Ejemplo de un inhibidor de la tankirasa de isoquinolina diseñado y sintetizado en Domainex

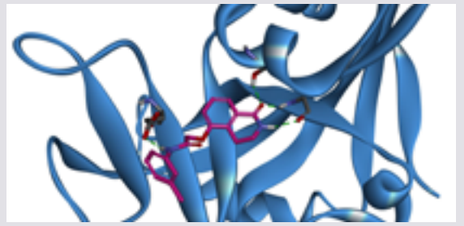


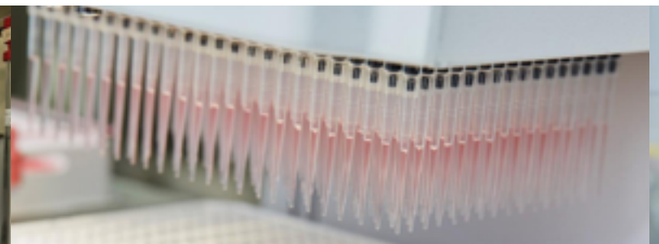
Figura 2: Estructura de cristal de rayos X de uno de nuestros compuestos unidos a la tankirasa

Referencia

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

¿Cuál fue el resultado?

Un pequeño equipo pasó del compuesto de impacto al fármaco candidato en menos de 400 compuestos. El proyecto recibió más fondos para generar un candidato de apoyo, y posteriormente fue derivado a una importante compañía farmacéutica para que desarrollase estos compuestos como fármacos contra el cáncer.



Imperial College London

Caso práctico 3

Experiencia de Domainex

- Química computacional
- Química medicinal
- Ensayos biológicos
- Optimización de compuestos líder
- DMPK
- Cristalografía de rayos X

Área de enfermedad: enfermedad cardíaca

La proteína cuádruple quinasa (MAP4K4), una quinasa de serina-treonina que activa la vía de señalización de JNK, se activa en corazones humanos defectuosos y modelos de roedores relevantes. El profesor Michael Schneider y su equipo del Imperial College de Londres dedujeron que un inhibidor de la MAP4K4 podría suprimir la muerte de células cardíacas humanas, ofreciendo una posible protección cardíaca después de infartos de miocardio.

Se llevó a cabo un estudio empírico de la MAP4K4 humana utilizando alrededor de 1800 compuestos bioactivos, y el compuesto de impacto inicial, DMX-4640 (Figura 1), fue identificado como punto de partida para estudios de química medicinal.

Luego ejecutamos un programa de diseño racional de fármacos, incluyendo cristalografía de rayos X, para producir el DMX-5804, un compuesto con una solubilidad en agua significativamente mayor y un aclaramiento metabólico reducido.

Demostramos que la inhibición de la MAP4K4 por el DMX-5804 confiere protección en hiPSC-CMs (Figura 2) y reduce la lesión por isquemia-reperfusión en ratones en más de un 50 % (Figura 3). La solubilidad y las propiedades farmacocinéticas del DMX-5804 fueron insuficientes para un fármaco candidato para humanos en lesiones isquémicas agudas, donde es conveniente una perfusión intravenosa rápida. Sin embargo, otras modificaciones estructurales dieron lugar a compuestos con propiedades adecuadas para candidatos clínicos (Figura 1).

Figura 1: La progresión química medicinal desde el compuesto de impacto inicial, el DMX-4640, hasta la identificación de candidatos preclínicos

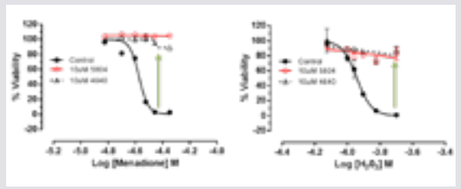


Figura 2: El DMX-5804 confiere protección al 100 % contra dos señales de estrés oxidativo en células madre de cardiomiocitos

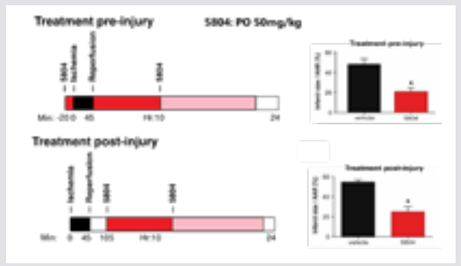


Figura 3: Estudios iniciales de prueba de concepto realizados en ratones con una dosis oral de 50 mg/kg del DMX-5804

Referencia

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

¿Cuál fue el resultado?

Utilizando hiPSC-CMs como la plataforma más relevante para el silenciamiento génico y el descubrimiento de fármacos, diseñamos inhibidores de moléculas pequeñas de la MAP4K4. El DMX-5804, un inhibidor de moléculas pequeñas de la MAP4K4 novedoso, potente y altamente selectivo, fue identificado en estudios de prueba de concepto. Además, pudimos optimizar aún más la serie e identificar diversos compuestos con propiedades adecuadas para un candidato clínico.

Creando colaboraciones

Con un historial inigualable en la resolución de retos en investigación, nuestro equipo científico con amplia experiencia ofrece resultados satisfactorios de manera eficiente y rápida. Colaboramos estrechamente con ambiciosas organizaciones del campo de ciencias biosanitarias a nivel mundial.

Lea las opiniones acerca de algunas colaboraciones con Domainex:

ICR The Institute of Cancer Research

Profesor Alan Ashworth, Institute of Cancer Research (ICR)

«El equipo de Domainex superó con creces lo que esperábamos de un proveedor de servicios: Fueron proactivos, expertos, con conocimiento y unos auténticos aliados para conseguir lo que queríamos. Volvería a trabajar con ellos sin dudarlo».

Imperial College London

Profesor Michael Schneider, Imperial College

«Para mí, colaborar con Domainex era simplemente perfecto. El conjunto de habilidades, destreza , base teórica, esfuerzo, capacidad de respuesta y eficacia de todos los miembros del equipo es excelente en todos los niveles de la empresa. Siempre espero con ganas las reuniones mensuales del equipo del proyecto, y aprendo muchísimo de ellas.

Con mucho gusto volvería a trabajar con Domainex y, de hecho, tenemos una incipiente colaboración que acaba de financiarse. Están listos, dispuestos y son extremedamente eficaces».

PHORE MOST DRUGGING THE UNDRUGGABLE

Dr. Rich Boyce, director sénior de Investigación, PhoreMost Ltd.

«Domainex es un socio muy valioso en los programas de descubrimiento de fármacos de PhoreMost. La experiencia de la empresa en cribado virtual, a través de su plataforma LeadBuilder, ha permitido identificar pequeños impactos moleculares a objetivos biológicos complejos que ahora se estudian en PhoreMost.

El profundo conocimiento y la experiencia de Domainex en química computacional nos permite avanzar en múltiples proyectos de forma rápida y rentable».

ucb Inspired by patients. Driven by science.

Dr. Neil Weir, exvicepresidente sénior de Discovery Research UCB

«La asociación con Domainex ha sido indispensable para nuestro programa de descubrimiento MEK. Las colaboraciones satisfactorias, como esta, son una parte clave de la investigación innovadora y de vanguardia de UCB. Esperamos que la nueva clase de inhibidores MEK que el equipo de UCB descubrió aporte beneficios a los pacientes».

Sobre Domainex

Domainex es una compañía de servicios totalmente integrados de descubrimiento de fármacos con sede en Cambridge (Reino Unido). Prestamos servicio a organizaciones farmacéuticas, biotecnológicas, académicas y asociaciones de pacientes en todo el mundo. Con más de 70 biólogos y químicos con una amplia experiencia, trabajamos en colaboración con nuestros clientes desde la enfermedad objetivo hasta la propuesta de fármacos candidatos. Nos hemos forjado una sólida reputación por proporcionar a nuestros clientes ideas innovadoras y emprender estudios experimentales e innovadores de alta calidad. Nos esforzamos por construir relaciones sólidas y dinámicas con nuestros clientes. En 2020, proporcionamos servicios a más de 50 clientes procedentes del Reino Unido, Europa, Estados Unidos y Australia, y tuvimos una tasa de renovación de proyectos de más del 70 %.

¿Cómo puede Domainex contribuir a su proyecto de descubrimiento de fármacos?

Nuestros científicos multidisciplinares con amplia experiencia (biólogos moleculares, bioquímicos de proteínas, , biólogos estructurales, químicos médicos, computacionales y analíticos) le ayudarán a que sus proyectos de descubrimiento de fármacos avancen hacia el desarrollo de fármacos de manera efectiva y eficiente. Ofrecemos programas personalizados para abordar sus necesidades específicas en cada etapa del descubrimiento de fármacos. Nos basamos en una gran experiencia acumulada durante los últimos 20 años sobre una amplia gama de objetivos farmacológicos y áreas terapéuticas. Al estar en una única ubicación con acceso a las últimas tecnologías de vanguardia, podemos ayudarle a cumplir sus objetivos y ampliar su cartera de descubrimientos.

Contacto

Si desea saber más sobre los servicios que propociona Domainex o hablar con nosotros sobre sus propias necesidades acerca del descubrimiento de nuevos fármacos, póngase en contacto con nosotros escribiendo a: enquiries@domainex.co.uk

Otras formas de contacto:

Dr. Thomas Mander MBA
Director ejecutivo
tom.mander@domainex.co.uk
Teléfono: +44 (0) 1223 743174
Móvil: +44 (0)7584 578024

Domainex
Chesterford Research Park
Little Chesterford
Cambridge
CB10 1XL (Reino Unido)

Redes sociales

Domainex

@Domainex_UK