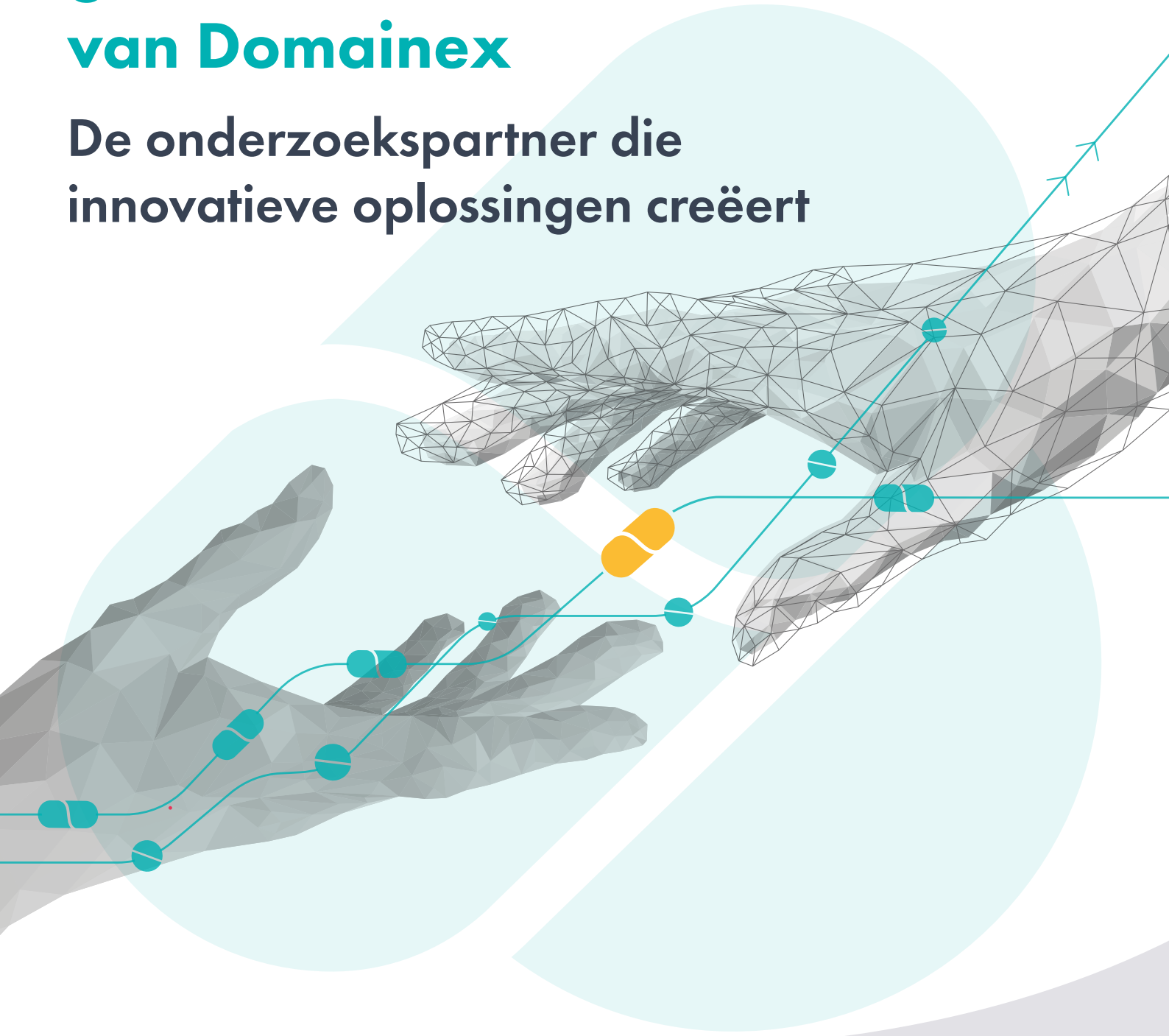


Geïntegreerde diensten voor geneesmiddelenonderzoek van Domainex

De onderzoekspartner die
innovatieve oplossingen creëert



Inleiding

"Elke verbinding telt". Het is geen slogan, het is de manier waarop we werken. Geneesmiddelenonderzoek is een complex proces, maar ons doel is eenvoudig: wij bieden innovatie in partnerschap om u te helpen uw ideeën en ontdekkingen **effectief en efficiënt** om te zetten in blockbusterbehandelingen voor patiënten. Dit betekent dat wij onze aanzienlijke denkracht, ervaring, geavanceerde technologieën en gevestigde processen inzetten om namens u therapeutische doorbraken te realiseren.

De wetenschappers van Domainex hebben ervaring in verschillende therapeutische gebieden, waaronder kanker, immuno-oncologie, ontstekingen, hart- en vaatziekten en ademhalingsziekten. Onze geïntegreerde, wetenschappelijk gestuurde aanpak van geneesmiddelenonderzoek brengt het talent, de creativiteit en de expertise van ons multidisciplinaire team, eigen technologieën en een zeer coöperatieve aanpak samen om **resultaten te boeken**.

Het vormen van dynamische relaties

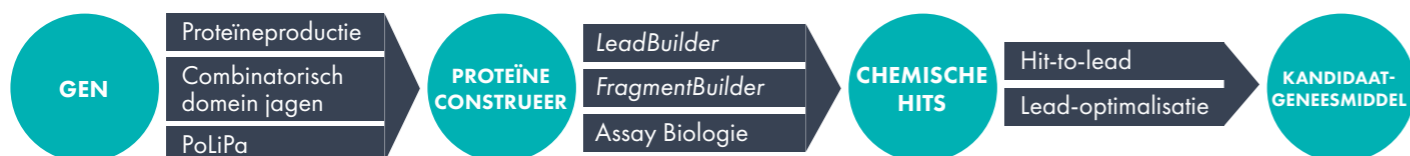
In 2020 bedienden wij meer dan 50 klanten uit het Verenigd Koninkrijk, Europa, de Verenigde Staten en Australië en hadden wij een projectvoortzettingpercentage van **meer dan 70%** naar de volgende fase van het proces

Werk met ons samen om toegang te krijgen tot een team van wereldklasse, gecreëerd om aan uw eisen te voldoen

- >150 het **aantal octrooien** waarbij onze wetenschappers als uitvinder worden vermeld
- >350 het aantal door vakgenoten **beoordeelde artikelen** die door onze wetenschappers zijn geschreven/wetenschappers zijn geschreven
- >85% van onze 70 personeelsleden zijn **actieve wetenschappers**
- >80% van onze wetenschappers die **gepromoveerd zijn**
- >8 het gemiddelde aantal **jaren ervaring** van onze wetenschappers in geneesmiddelenonderzoek
- 3 het aantal kandidaat-geneesmiddelen dat onze cliënten **naar klinische proeven** hebben **gebracht**
- 4 het aantal **kandidaat-geneesmiddelen dat we** in preklinische ontwikkeling hebben **geholpen**

Onze geïntegreerde aanpak voor het ontdekken van geneesmiddelen

Domainex biedt een reeks diensten aan op het gebied van geneesmiddelenonderzoek, van proteïneproductie en assay-ontwikkeling tot medicinale chemie voor lead-optimalisatie. Uw toegewijde projectleider zal luisteren naar uw behoeften en op maat gemaakte en weloverwogen wetenschappelijke oplossingen bieden om uw project bij elke stap te ondersteunen. Onze geïntegreerde aanpak, toegepast van doelproteïne tot kandidaat-geneesmiddel, heeft bewezen succesvol te zijn in het leveren van tijdige en kosteneffectieve oplossingen, en het genereren van nieuwe intellectuele eigendom voor onze klanten.



Geïntegreerd geneesmiddelenonderzoek

Sir Simon Campbell met Tom Mander, CEO van Domainex, bij de opening van het Domainex Medicines Research Centre (november 2016).

De faciliteit van 20.000 m² bevindt zich in de bioscience hub van Cambridge en omvat meer dan 50 afzuigkappen voor scheikunde en speciale biologielaboratoria, met inbegrip van celkweekfaciliteiten.

Proteïneproductie en testontwikkeling

Onze wetenschappers zullen voor het ontwerp van expressieconstructies vaak gebruik maken van literatuur- of bio-informatica-benaderingen, maar onze CDH-technologie (Combinatorisch domein jagen) kan worden gebruikt voor meer uitdagende proteïnen.



CDH is onze gepatenteerde technologie voor het genereren van vele duizenden varianten van doelproteïnen om geschikte nieuwe constructen te identificeren, die gebruikt kunnen worden in tests of voor structurele biologie.



PoLiPa is ons gevestigde generieke platform voor de efficiënte bereiding van stabiele en hooggezuiverde membraanproteïnen, zoals GPCR's, voor gebruik bij het zoeken naar geneesmiddelen. Zonder de noodzaak van thermostabiliserende mutaties of detergenten maakt onze technologie een snelle toegang mogelijk tot farmacologisch intacte membraandoelwitten met veelzijdige toepassingen die gedurende verscheidene maanden stabiel zijn.



Of u nu op zoek bent naar hoogwaardige assay biologie oplossingen gebaseerd op gevestigde technieken, of naar meer innovatieve assays, het getalenteerde team van Domainex zal zich inspannen om te leveren wat u nodig heeft. Wij bieden een uitgebreid dienstenpakket aan, waaronder biofysische, biochemische en celgebaseerde assays op maat, screening en ADME-tests. Routinematig voeren wij screening cascades van potentie, selectiviteit, MOA en fenotypische assays uit ter ondersteuning van elke fase van het geneesmiddelenonderzoek.

Hitidentificatie

Een belangrijke factor voor een efficiënte vervolging van een succesvolproject in geneesmiddelenonderzoek is de kwaliteit van het startpunt. Domainex biedt snelle en kosteneffectieve hit screening diensten om aan uw behoeften te voldoen.



LeadBuilder is de nieuwe aanpak van Domainex voor virtuele screening. Centraal staat onze virtuele NICE-database (Aantal interessante chemische entiteiten) van ~1,5 miljoen verbindingen, die is samengesteld uit bekende collecties van commerciële verkopers en is zo gefilterd dat alleen verbindingen met lead-achtige eigenschappen overblijven. Deze verzameling kan in slechts 2 weken worden gescreend om een virtuele hitlijst van 500 - 1000 verbindingen op te stellen.



FragmentBuilder is het Fragment-Based Drug Discovery (FBDD) platform van Domainex dat ons in staat stelt om snel hits tegen het door u gekozen target te identificeren. Beginnend bij een doelgen, zet Domainex zijn FBDD-expertise in Proteïnewetenschap, assaybiologie en medicinale chemie in om op een kosteneffectieve manier haalbare, patenteerbare leads te ontdekken.

Hit-to-lead en lead-optimalisatie



In de "hit-to-lead"-fase van uw project streven wij ernaar zo snel mogelijk het potentieel van elk van uw treffers vast te stellen om tot "leads" te worden ontwikkeld, zodat wij ons latere werk voor lead-optimalisatie op de meest veelbelovende chemische reeksen kunnen toespitsen. Wij kunnen een volledig geïntegreerd team leveren, met inbegrip van medicinale, computationele en analytische scheikundigen om nieuwe verbindingen te ontwerpen, te synthetiseren en te zuiveren, alsook assaybiologen om verbindingen te screenen en de optimale screeningcascade voor uw project uit te werken.



Onze structuurbiologen kunnen röntgenkristalstructuren met een hoge resolutie genereren, die structurele informatie van onschatbare waarde voor uw programma opleveren. Wij bieden ook een breed scala van *in-vitro* ADME-diensten aan om uw verbindingen te profileren en ervoor te zorgen dat alleen verbindingen met de grootste kans op succes worden doorontwikkeld.

Casestudie 1

Domainex-expertise

- Medicinale chemie
- Computatieve chemie
- DMPK
- Structuurgebaseerd geneesmiddelenontwerp
- Lead-optimalisatie

Ziektegebied: Astma

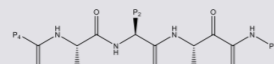
Der p 1 is een cysteineprotease dat wordt uitgescheiden door huisstofmijten en een belangrijke oorzaak is van allergische astma. In samenwerking met de St George's University London en de University of Manchester zijn wij op zoek gegaan naar een kandidaat-geneesmiddel dat geschikt is voor toediening via een poederinhalator (DPI). Het uitgangspunt was een onomkeerbare remmer gebaseerd op peptiden, die ongeschikt werd geacht voor langdurige toediening in een allergiesituatie wegens bezorgdheid over het potentiële veiligheidsprofiel.









Het Domainex-team slaagde erin de onomkeerbare farmacofoor te vervangen door een omkeerbare, covalente bindingsgroep die de voordelen van een langzame off-rate behield, maar zonder het risico van bijwerkingen. Het computationeel-chemische team gebruikte structurele informatie uit gepubliceerde kristalstructuren van Der p 1 en verwante menselijke cysteinepeptidasen om een uitstekende selectiviteit en verbeterde stabiliteit tegen proteasen in de long te ontwerpen. De fysisch-chemische eigenschappen werden nauwkeurig afgestemd om de longretentie te optimaliseren, en dit werd bevestigd door de lange werkingsduur die werd aangetoond in allergiemodellen waarbij knaagdieren aan huisstofmijtpellets werden blootgesteld. De metabolische, plasma-proteïnebindende en orale absorptie-eigenschappen werden eveneens geoptimaliseerd om een lage systemische blootstelling te garanderen en zo het risico op bijwerkingen te beperken. Het Domainex-team toonde aan dat verbindingen compatibel waren voor gebruik met droogpoederinhalatoren door verbindingen te identificeren met stabiele kristallijne vormen die konden worden gemicroniseerd tot deeltjes met een grootte die geschikt is voor inhalatietoediening.

Wat was het succesvolle resultaat?

Uit de primaire reeks werden een kandidaat-geneesmiddel en een aantal geloofwaardige back-up-verbindingen geïdentificeerd.

De werkzaamheden in het kader van het vervolgprogramma hebben geleid tot een gedifferentieerde reeks met een niet-covalente bindingsmodus, waarvan de werkzaamheid *in vivo* is aangetoond.



Samenstelling	P1	P2	P3	P4	P'	Der p 1 IC50 (nM)	Cat B IC50 (nM)	LogD7 ₄
4	n-Bu	Me	benzyl	Ph	cyclohexyl	8	17	
5	i-Pr	Me	benzyl	Ph	cyclohexyl	18	52	
6	i-Pr	Me	benzyl	Ph	benzyl	12	50	
7	t-bu	Me	benzyl	Ph	cyclohexyl	9167	Niet bepaald	
8	i-Pr	Me	t-butyl	Ph	cyclohexyl	14	378	3,9
9	i-Pr	Me	C(Me) ₂ Ph	Ph	benzyl	42	446	
10	i-Pr	n-Pr	benzyl	Ph	cyclohexyl	164	67	
11	i-Pr	Me	t-butyl		benzyl	18	>2500	3,4
12	i-Pr	Me	t-butyl		Benzyll	6	274	-0,9
13	i-Pr	Me	t-butyl		cyclohexyl	13	231	2,8
14	i-Pr	Me	t-butyl	Ph	CH2Ph	9	512	3,2
15	i-Pr	Me	benzyl	Ph		14	544	1,3
16	i-Pr	Me	t-butyl	Ph		14	>2500	1,0
17	i-Pr	Me	benzyl	Ph		9	88	1,7
18	i-Pr	Me	benzyl	Ph		17	>2500	-0,6
19	i-Pr	Me	benzyl			20	540	2,0

Tabel 1: Het effect van wijziging van P1, P2 en P3 op de selectiviteit ten opzichte van kathepsine B

Referentie

Newton G *et al.* (2014), De ontdekking van krachtige, selectieve en omkeerbare remmers van het huisstofmijtpetidase-allergeen Der p 1: een innovatieve benadering van de behandeling van allergisch astma. *J. Med. Chem.*, **57** (22), 9447-9462

Casestudie 2

Domainex-expertise

- Virtuele screening via *LeadBuilder*
- Hitidentificatie
- Structuurgebaseerd geneesmiddelenontwerp
- DMPK
- Medicinale chemie
- Lead-optimalisatie

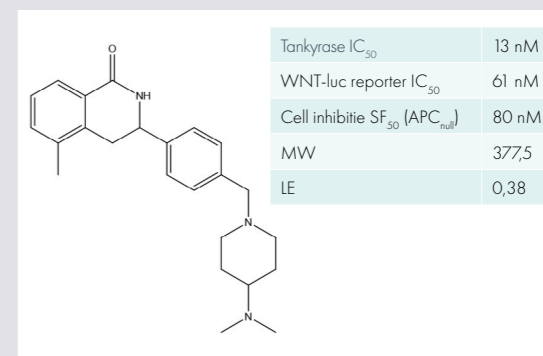
Ziektegebied: Oncologie

Tankyrase is een lid van de PARP-familie waarvan is aangetoond dat het een belangrijke rol speelt in de Wnt-signaleringsroute. *LeadBuilder* werd gebruikt om hit-verbindingen te identificeren die als tankyraseremmers werkten. Eerder gepubliceerde kristalstructuren toonden tankyrase in een gesloten vorm, waarin de actieve site ontoegankelijk was voor liganden. Domainex bouwde een homologiemodel van tankyrase met gebruikmaking van de gesloten conformatie en een gepubliceerde kristalstructuur van PARP1 in een open conformatie. Dit model werd gebruikt om de NICE-database van Domainex met ~1,5 miljoen in de handel verkrijgbare verbindingen te screenen, waaruit ~1000 verbindingen werden geselecteerd. Er werden 59 hits geïdentificeerd met IC₅₀-waarden tussen 100 nM en 10 µM.

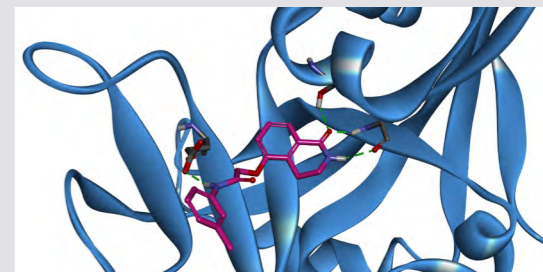
Ondersteund door röntgenkristallografie, een daaropvolgend op structuur gebaseerd geneesmiddelontwerp programma (met geïntegreerde DMPK om elke iteratie van de medicinale chemie te informeren, en vroege screening voor andere aansprakelijkheden) leverde verschillende series van krachtige tankyrase remmers op (< 20 nM tankyrase, < 100 nM in Wnt reporter cel assay), met een uitstekende selectiviteit over PARP1 (> 30 voudig), en goede DMPK eigenschappen (bv. orale biologische beschikbaarheid in knaagdieren van > 50%). Aangetoond werd dat de lead-verbindingen de groei van APC-nul tumorxenograften remmen.

Wat was het succesvolle resultaat?

Een klein team ging van hit naar kandidaat-geneesmiddel in minder dan 400 verbindingen. Het project ontving verdere financiering voor het genereren van een reservekandidaat en kreeg vervolgens een licentie van een groot farmaceutisch bedrijf om deze verbindingen te ontwikkelen als geneesmiddelen tegen kanker.



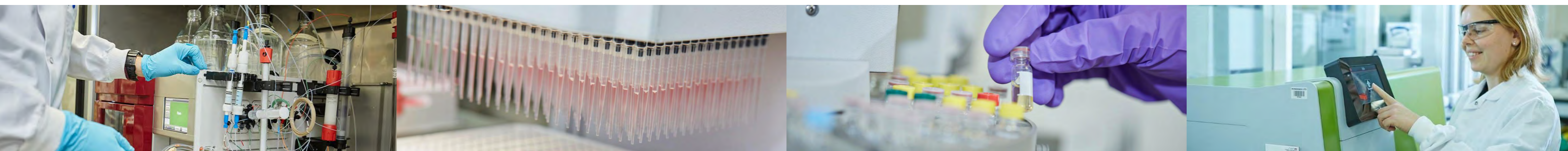
Figuur 1: Voorbeeld van een isoquinolon tankyrase remmer ontworpen en gesynthetiseerd bij Domainex



Figuur 2: Röntgenkristalstructuur van een van onze verbindingen gebonden aan tankyrase

Referentie

Elliott R, Ashley J *et al.* (2015), Ontwerp en ontdekking van 3-aryl-5-substituted-isoquinolin-1-ones als krachtige tankyrase remmers. *Med. Chem. Commun.*, **6**, 1687-1692



Casestudie 3

Domainex-expertise

- Computatieve chemie
- Geneesmiddelenchemie
- Assay biologie
- Lead-optimalisatie
- DMPK
- X-stralen kristallografie

Ziektegebied: Hartziekte

Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase 4 (MAP4K4), een serine-threonine kinase dat de JNK-signaleringsroute activeert, wordt geactiveerd in falende menselijke harten en relevante knaagdiermodellen. Professor Michael Schneider en zijn team van het Imperial College London stelden daarom aan dat een remmer van MAP4K4 in staat zou zijn het afsterven van menselijke hartcellen te onderdrukken, met het aanbod van de mogelijkheid van cardioprotectie na hartaanvallen.

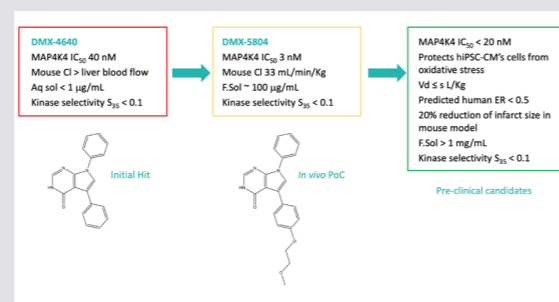
Een empirische screening werd uitgevoerd tegen het menselijke MAP4K4 met ongeveer 1800 bioactieve verbindingen, en de eerste hit, DMX-4640 (figuur 1), werd geïdentificeerd als een startpunt voor medicinaal-chemische studies. Vervolgens hebben wij een programma van rationeel geneesmiddelontwerp uitgevoerd, met inbegrip van röntgenkristallografie, om DMX-5804 te produceren, een verbinding met een aanzienlijk grotere oplosbaarheid in water en een verminderde metabolische klaring.

We toonden aan dat MAP4K4 remming door DMX-5804 bescherming biedt in hiPSC-CMs (figuur 2) en ischemie-reperfusieschade bij muizen vermindert met >50% (figuur 3). De oplosbaarheid en farmacokinetische eigenschappen van DMX-5804 waren onvoldoende voor een kandidaat-geneesmiddel voor de mens bij acuut ischemisch letsel, waar een snelle intraveneuze infusie gewenst is. Verdere wijzigingen van de structuur leidden echter tot verbindingen met eigenschappen die geschikt zijn voor klinische kandidaten (figuur 1).

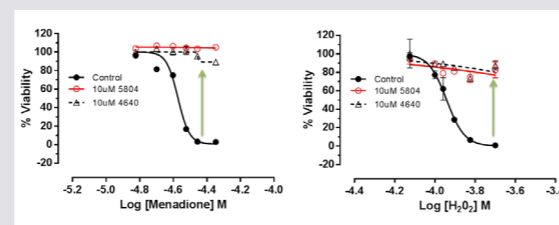
Wat was het succesvolle resultaat?

Met behulp van hiPSC-CMs als het meest relevante platform voor gen silencing en drug discovery, ontwierpen we kleine-molecule inhibitoren van MAP4K4. DMX-5804, een nieuwe, krachtige, zeer selectieve, small-molecule remmer van MAP4K4, werd voor proof-of-concept studies geïdentificeerd.

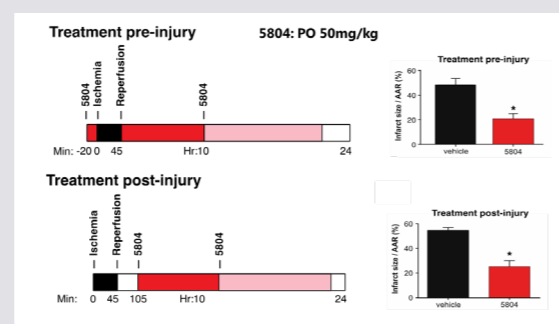
Bovendien konden wij de reeks verder optimaliseren en een aantal verbindingen identificeren met eigenschappen die geschikt zijn voor een klinische kandidaat.



Figuur 1: De evolutie in de medicinale chemie van de eerste hit, DMX-4640, tot de identificatie van pre-klinische kandidaten



Figuur 2: DMX-5804 biedt 100% bescherming aan tegen twee oxidatieve stresssignalen in cardiomyocyte stamcellen



Figuur 3: Initiële "proof of concept"-studies uitgevoerd bij muizen met een orale dosis van 50mg/kg van DMX-5804

Referentie

Schneider MD et al. (2019). MAP4K4 remming bevordert de overleving van menselijke stamcel-afgeleide cardiomyocyten en vermindert de infarctgrootte in vivo. *Cell Stem Cell*, 24 (4), 579-591

Partnerschappen opbouwen

Ons zeer ervaren wetenschappelijk team heeft een ongeëvenaarde staat van dienst in het oplossen van onderzoeksuitdagingen en levert efficiënt en snel succesvolle resultaten.

Wij werken nauw samen met ambitieuze biowetenschappelijke organisaties over de hele wereld. Zie wat sommigen van hen te zeggen hebben over het werken met Domainex:



Professor Alan Ashworth - Instituut voor kankeronderzoek (ICR)

"Het team van Domainex ging veel verder dan onze verwachtingen van een dienstverlener. Ze waren proactief, deskundig en echte partners in wat we probeerden te bereiken. Ik zou zonder aarzeling weer met hen samenwerken."



Dr. Rich Boyce - Senior Directeur Onderzoek, PhoreMost Ltd.

"Domainex is een zeer waardevolle partner in de geneesmiddelenonderzoeksprogramma's van PhoreMost. De expertise van het bedrijf in virtuele screening, via zijn LeadBuilder Platform, heeft de identificatie mogelijk gemaakt van kleine molecule hits voor uitdagende biologische targets die nu worden nagestreefd bij PhoreMost."

Domainex's diepgaande kennis en expertise in computatieve chemie stelt ons in staat om meerdere projecten snel en kosteneffectief te laten verlopen."

Imperial College London

Professor Michael Schneider - Imperial College

"Voor mij was de samenwerking met Domainex niets minder dan ideaal. De vaardigheden, de alertheid, de kennis, de inzet, het reactievermogen en de doeltreffendheid van alle teamleden zijn uitstekend, op elk niveau van anciënniteit. Ik kijk altijd uit naar onze maandelijkse projectteamvergaderingen, en leer er enorm veel van."

Ik zou graag opnieuw samenwerken met Domainex en heb inderdaad een samenwerking die nog in de kinderschoenen staat en die net gefinancierd werd. Klaar, bereid, en zeer, zeer bekwaam."



Dr. Neil Weir - voorheen Senior Vice President, Discovery Research UCB

"De samenwerking met Domainex is van onschatbare waarde geweest voor ons MEK-ontdekkingsprogramma. Succesvolle samenwerkingsverbanden, zoals deze, zijn een essentieel onderdeel van het innovatieve en baanbrekende onderzoek van UCB. Wij hopen dat de nieuwe klasse van MEK-remmers die het UCB-team heeft ontdekt, voordelen zal opleveren voor patiënten."



Over Domainex

Domainex is een volledig geïntegreerd servicebedrijf voor de ontdekking van geneesmiddelen, gevestigd in Cambridge, UK. Wij leveren wereldwijd diensten aan farmaceutische, biotechnologische, academische organisaties en patiëntenstichtingen. Met meer dan 70 zeer ervaren biologen en chemici werken wij samen met onze cliënten vanaf het ziekte-doel tot en met de nominatie van kandidaat-geneesmiddelen. Wij hebben een sterke reputatie opgebouwd door onze klanten innovatieve ideeën aan te reiken en hoogwaardige, baanbrekende experimentele studies uit te voeren. Wij streven ernaar sterke, dynamische relaties met onze cliënten op te bouwen. In 2020 bedienden wij meer dan 50 klanten uit het Verenigd Koninkrijk, Europa, de Verenigde Staten en Australië en hadden wij een projectvernieuwingspercentage van meer dan 70%.

Hoe kan Domainex u helpen bij het ontdekken van geneesmiddelen?

Onze zeer ervaren multidisciplinaire wetenschappers - moleculair biologen, proteïne biochemici, assay biologen, structureel biologen, medicinale, computationele en analytische chemici - zullen u ondersteunen om uw projecten in geneesmiddelenonderzoek effectief en efficiënt op weg te helpen naar de ontwikkeling van geneesmiddelen. Wij putten uit een schat aan deskundigheid die de afgelopen 20 jaar is opgebouwd met betrekking tot een breed scala van geneesmiddeldoelen en therapeutische gebieden. Omdat wij op één locatie gevestigd zijn en toegang hebben tot de allernieuwste technologieën, kunnen wij u helpen uw doelstellingen te verwezenlijken en uw ontdekkingspijplijn te verrijken.

Contacten

Als u meer wilt weten over de ontdekkingsdiensten van Domainex, of als u ons wilt spreken over uw eigen behoeften op het gebied van geneesmiddelenonderzoek, neem dan contact met ons op enquiries@domainex.co.uk

U kunt ook rechtstreeks contact met ons opnemen op het volgende adres



Dr. Thomas Mander MBA

Chief Executive Officer
tom.mander@domainex.co.uk
Tel: +44 (0) 1223 743174
Mob: +44 (0) 7584 578024

Domainex

Chesterford Research Park
Little Chesterford
Cambridge
CB10 1XL, VK

Social

 [Domainex](#)
 [@Domainex_UK](#)

