

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**. 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, le système nerveux central 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 2021, nous avons servi plus de 60 clients à travers le Royaume Uni, l'Europe, les États-Unis, le Japon et l'Australie et avons enregistré un taux de poursuite de projet **de plus de 80 %** 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

> 10 nombre moyen **d'années d'expérience** de nos scientifiques dans le domaine de la recherche sur les médicaments

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

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

> 75 % de nos scientifiques sont **titulaires d'un doctorat**

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 des voies de synthèse. 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 dans un parcours de découverte. Notre approche intégrée a fait ses preuves en fournissant des solutions opportunes et rentables, et en générant une nouvelle propriété intellectuelle pour nos clients.



Production de protéines et développement d'essais



Si vous avez besoin de **protéines de haute qualité** bien caractérisées pour vos programmes de découverte de médicaments ou à d'autres fins, l'équipe de scientifiques hautement expérimentés de Domainex est à votre disposition. Nous pouvons vous proposer une solution complète, comprenant la conception de la construction, le clonage, l'expression des protéines (*E. coli*, cellules d'insectes ou cellules de mammifères), la purification et la caractérisation. Nous sommes en mesure de produire et de purifier des protéines en quantités de plusieurs milligrammes, et notre expertise dans la caractérisation des protéines signifie que vous pouvez avoir la certitude que nous vous livrerons des protéines de haute qualité qui ont passé notre rigoureux processus de contrôle qualité.



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.



Polymer Lipid Particle (Particules lipidiques polymères, **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, nous nous efforcerons de vous fournir ce dont vous avez besoin. Nous offrons une gamme complète de services de **développement d'essais**, y compris des tests biophysiques, biochimiques et cellulaires sur mesure.

Identification des touches

La qualité des points de départ chimiques est un facteur essentiel à la poursuite efficace d'un projet de découverte de médicaments réussi. Domainex offre des services de criblage des composés 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 4,9 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 type piste de recherche. 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 **conception de médicaments basée sur les fragments (FBDD)** de Domainex, qui nous permet d'identifier rapidement les touches 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 des pistes de recherche lisibles et brevetables de manière rentable.



Chez Domainex, nous proposons un criblage à haut débit en utilisant une **variété de formats d'essais** (biochimiques, cellulaires) en format 384 ou 1536 puits. Nous pouvons accéder, en votre nom, à des **bibliothèques commerciales diversifiées** de composés de type lead ou de composés ciblés sur des classes, des modalités ou des domaines thérapeutiques. Différentes tailles de bibliothèque sont disponibles, pour s'adapter à votre budget et aux besoins de votre projet. Si vous préférez fournir votre propre bibliothèque, Domainex se fera un plaisir de la cribler pour vous.



Nos biologistes structuraux peuvent générer des **structures cristallines par rayons X** à haute résolution, fournissant ainsi des informations inestimables pour votre programme et permettant une phase hit-to-lead guidée par la structure.

De la touche à la piste de recherche et à l'optimisation des pistes



Au stade hit-to-lead de votre projet, notre objectif est d'établir le potentiel de chacune de vos touches à évoluer en piste de recherche brevetable le plus efficacement possible, afin de concentrer notre travail ultérieur d'optimisation des pistes sur la série chimique la plus prometteuse. Nous mettons à votre disposition une **équipe multidisciplinaire entièrement intégrée**, y compris des **chimistes médicaux, computationnels et analytiques** pour concevoir, synthétiser et purifier de nouveaux composés, ainsi que des **pharmacologues in vitro** et des **scientifiques ADME/PK in vitro** pour concevoir la cascade de criblage optimale pour votre projet et effectuer le criblage de composés en flux tendu.



Nos **pharmacologues in vitro** sont en mesure de réaliser des séries d'essais biochimiques, biophysiques et cellulaires dans des formats miniaturisés (généralement 384 puits) afin de minimiser la consommation de réactifs et de maximiser le flux de données utiles au projet. Ils travaillent en étroite collaboration avec nos chimistes médicaux afin de minimiser les temps de cycle, facilitant ainsi la prise de décision en temps réel quant à l'endroit où déployer les ressources chimiques pour améliorer davantage les propriétés pharmaceutiques au sein de plusieurs séries de composés en parallèle.



En outre, nous avons créé une plateforme complète d'**essais ADME/PK in vitro** qui utilisent généralement des lectures de spectrométrie de masse très sensibles. Nos équipes de pharmacologie *in vitro* et ADME/PK travaillent en étroite collaboration pour coordonner l'exécution de plusieurs essais en parallèle, fournissant ainsi des ensembles de données riches en informations à nos chimistes.



L'expertise en chimie computationnelle peut améliorer de manière significative l'efficacité de votre projet de découverte de médicaments en vous aidant à concevoir des composés qui ont une forte probabilité de se lier à votre cible et les bonnes propriétés moléculaires et physiques pour démontrer, à terme, une bonne biodisponibilité. Nos experts en **conception de médicaments assistée par ordinateur (CADD)** utilisent des logiciels de pointe et développent de manière proactive de nouvelles idées adaptées aux caractéristiques particulières de la poche de liaison de la cible thérapeutique.

Établir des partenariats

Fortes 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 :



Professeure Helen Philippou – Professeure de médecine translationnelle, Lunac Therapeutics

« **Domainex nous a fourni des services intégrés de découverte de médicaments comprenant la chimie médicinale, la biologie des essais et l'ADME. Il a été très agréable de travailler avec l'équipe dans le cadre d'un partenariat collaboratif. Les scientifiques ont apporté une vision stratégique et une contribution intellectuelle dans toute une série de disciplines. Ce soutien a été inestimable dans les domaines d'expertise sur le processus global de découverte de médicaments. J'ai vraiment apprécié de travailler avec une équipe aussi dévouée, hautement qualifiée et professionnelle.**

Je recommanderais Domainex à tous ceux qui recherchent un fournisseur de services de découverte de médicaments. »



Professeur Daniel Longley – Directeur adjoint du Centre de recherche sur le cancer Patrick G. Johnston, Université Queen's de Belfast

« **Ce fut un plaisir absolu de travailler avec le Dr Boffey et l'équipe de Domainex sur ce projet. Sans leur expertise de premier ordre en chimie médicinale et l'utilisation de leur plateforme de criblage virtuel Leadbuilder au début du programme, nous n'aurions pas été en mesure d'obtenir le soutien du Wellcome Trust et de faire progresser le programme jusqu'au stade où il se trouve aujourd'hui.** »



Marc Gleeson – PDG, Azura Ophthalmics

« **Domainex, avec sa grande expérience de l'industrie, a été en mesure de résoudre des défis complexes en matière de chimie synthétique, médicinale et analytique, afin de fournir des résultats de projet pour Azura de manière rapide et efficace. Ils ont su faire preuve de souplesse dans l'affectation des ressources de notre programme afin de fournir des résultats de haute qualité et de respecter des délais serrés en matière de brevets.** »



Dr Jack Kenefick – Cofondateur et Directeur général, Tagomics

« **Nous avons été vraiment impressionnés par le service de Domainex, de la discussion initiale à la livraison du projet. L'équipe de Domainex est attentive, bien organisée et bien informée. Ils prennent toujours le temps de comprendre nos besoins exacts et fournissent constamment des résultats de haute qualité, dans un délai raisonnable.** »

Étude de cas 1

Expertise Domainex

- Chimie médicinale
- Chimie computationnelle
- ADME
- Conception de médicaments basée sur la structure
- Optimisation des pistes de recherche

Domaine pathologique : Asthme

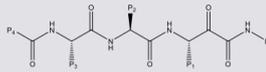
Der p 1 est une protéase à cystéine excrétée par les acariens domestiques (HDM) et une cause majeure d'asthme allergique. En collaboration avec l'université St George de Londres et l'université de Manchester, nous avons entrepris d'identifier un candidat-médicament adapté à l'administration par inhalateur 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 liaison covalent réversible qui conserve les avantages d'une vitesse de désactivation lente, mais sans risque d'effets indésirables. L'équipe de chimie computationnelle a utilisé des informations structurales provenant des structures cristallines publiées de Der p 1 et des peptidases à cystéine humaines connexes pour concevoir une sélectivité exquise 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 de soutien crédibles ont été identifiés à partir de la série primaire.

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*.

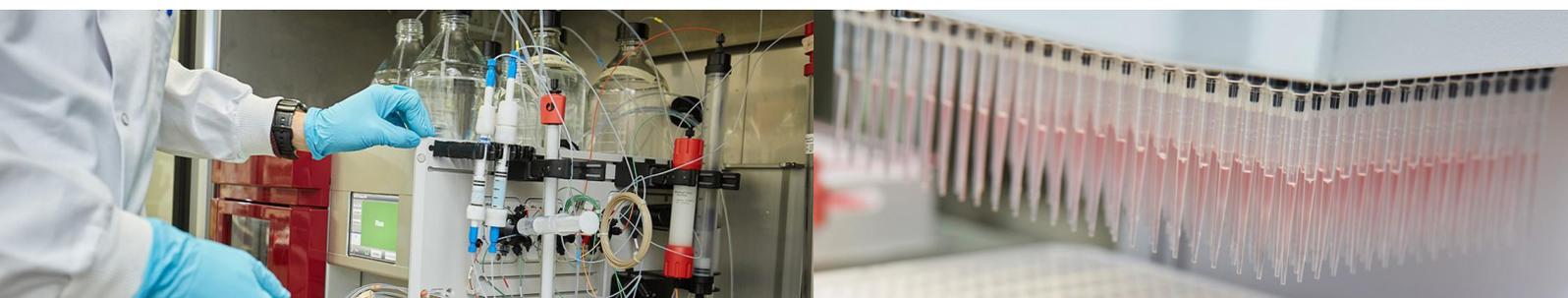


Composé	P1	P2	P3	P4	P'	Der p 1 IC ₅₀ (nM)	Cat B IC ₅₀ (nM)	LogD _{7,4}
4	n-Bu	Me	benzyle	Ph	cyclohexyle	8	17	
5	i-Pr	Me	benzyle	Ph	cyclohexyle	18	52	
6	i-Pr	Me	benzyle	Ph	benzyle	12	50	
7	t-bu	Me	benzyle	Ph	cyclohexyle	9167	Non déterminé	
8	i-Pr	Me	t-butyle	Ph	cyclohexyle	14	378	3,9
9	i-Pr	Me	C(Me) ₂ 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	CH ₂ Ph	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 touches
- Conception de médicaments basée sur la structure
- ADME
- Chimie médicinale
- Optimisation des pistes de recherche

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 les composés de touches 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 touches ont été identifiées avec des valeurs d'IC₅₀ de 100 nM à 10 µM.

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

Quel a été le résultat positif ?

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

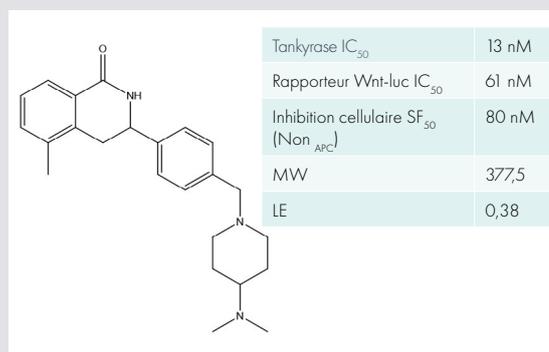


Figure 1 : Exemple d'inhibiteur de tankyrase isoquinolone conçu et synthétisé chez Domainex

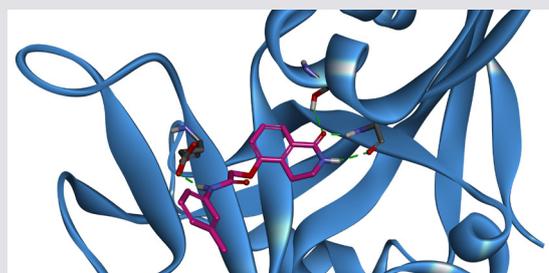


Figure 2 : Structure cristalline par rayons X d'un de nos composés lié à la tankyrase

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 pistes de recherche
- ADME
- 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 les 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 contre la MAP4K4 humaine en utilisant environ 1 800 composés bioactifs, et la touche initiale DMX-4640 (Figure 1) a été identifiée 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 inhibiteurs à petites molécules de MAP4K4. DMX-5804, un nouvel inhibiteur à petites molécules 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.

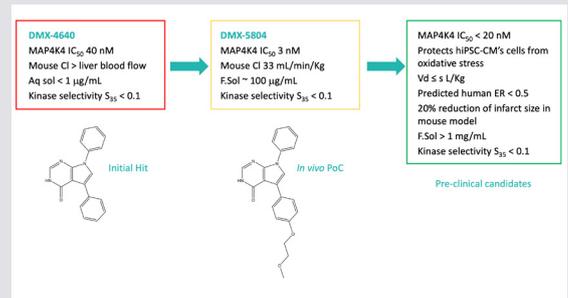


Figure 1 : La progression de la chimie médicinale de la première touche, DMX-4640, jusqu'à l'identification des candidats cliniques

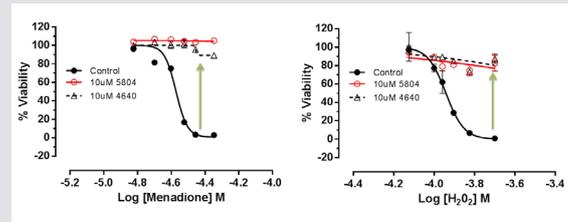


Figure 2 : DMX-5804 confère une protection à 100 % contre deux signaux de stress oxydatifs dans les cellules souches cardiomyocytes

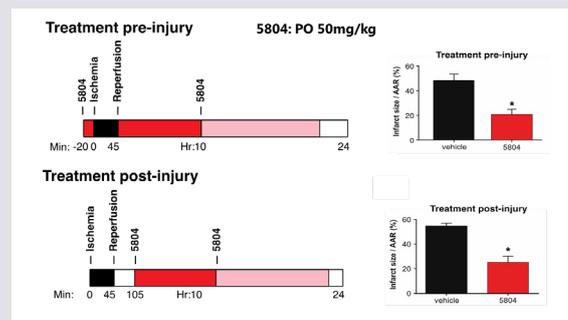


Figure 3 : Premières études de preuve de concept réalisées chez la souris avec d'une dose orale de 50 mg/kg de DMX-5804

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



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. Nous avons des plans de croissance ambitieux et nous prévoyons d'atteindre 110 biologistes et chimistes dans un avenir proche. Nous fournissons des services intégrés, de la sélection de la cible thérapeutique à la nomination du candidat-médicament. Nous jouissons d'une très bonne réputation en ce qui concerne l'apport d'idées novatrices, la réalisation d'expériences de grande qualité et la création de propriété intellectuelle pour le compte de nos clients. Nous nous efforçons d'établir des relations solides et dynamiques. En 2021, nous avons servi plus de 60 clients venus du Royaume-Uni, d'Europe, des États-Unis, du Japon et d'Australie et avons enregistré un taux de poursuite de projet de plus de 80 % 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 bio-analytiques, pharmacologues *in vitro* et scientifiques ADME – 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. Depuis nos sites se trouvant au sein du principal centre de biosciences d'Europe, à Cambridge, au Royaume-Uni, et avec un accès aux technologies de pointe les plus récentes, nous sommes en mesure de vous aider à atteindre vos objectifs et à enrichir votre pipeline de découvertes.

Contacts

Si vous souhaitez en savoir plus sur les services de découverte 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



Réseaux sociaux



Domainex



@Domainex_UK

Centre d'excellence en chimie et bioanalyse

Bâtiment Churchill
Chesterford Research Park
Little Chesterford
Saffron Walden
CB10 1XL
ROYAUME-UNI

Centre d'excellence en biologie

Iconix 2, Campus Unity
London Road
Pampisford
Cambridge
CB22 3EG
ROYAUME-UNI