

# 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, del sistema nervoso centrale 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

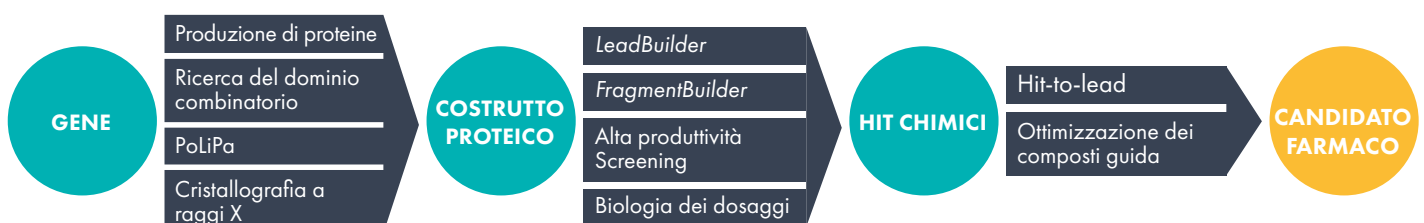
Nel 2021 abbiamo servito oltre 60 clienti in Regno Unito, Europa, Stati Uniti, Giappone e Australia e abbiamo avuto un tasso di prosecuzione alla fase successiva del processo **di oltre l'80%** dei progetti.

## 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
- >10 il numero medio di **anni di esperienza** dei nostri scienziati nella ricerca farmacologica
- >350 il numero di **paper peer-reviewed** in cui i nostri scienziati figurano come autori
- 3 il numero di farmaci candidati che i nostri clienti **hanno portato alla fase di sperimentazione clinica**
- >75% dei nostri scienziati ha un **dottorato di ricerca**
- 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 farmacologica 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 un percorso di scoperta. Il nostro approccio integrato ha registrato successi comprovati nel fornire soluzioni tempestive ed economiche e generare nuova proprietà intellettuale per i nostri clienti.



## Produzione di proteine e sviluppo di saggi



Se necessitate di **proteine di alta qualità** e ben caratterizzate per i vostri programmi di scoperta di farmaci o per altri scopi, il team di scienziati esperti in proteine di Domainex è a vostra disposizione. Possiamo offrirvi una soluzione completa, che comprende la progettazione di costrutti, il clonaggio, l'espressione di proteine (*E. coli*, cellule di insetto o cellule di mammifero), la purificazione e la caratterizzazione. Siamo in grado di produrre e purificare proteine in quantità di diversi milligrammi e la nostra esperienza nella caratterizzazione delle proteine vi garantirà la consegna di proteine di alta qualità che hanno superato il nostro rigoroso processo di controllo qualità.



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.



Polymer Lipid Particle (**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 cerciate soluzioni biologiche di alta qualità per i saggi, basate su tecniche consolidate, oppure test più innovativi, faremo di tutto per rispondere alle vostre esigenze. Offriamo una serie completa di servizi di **sviluppo di saggi**, tra cui saggi biofisici, biochimici e cellulari su misura.

## Identificazione dei composti capostipite

Un fattore critico per proseguire efficacemente un progetto di scoperta di farmaci di successo è la qualità dei punti di partenza chimici. Domainex offre servizi di screening dei composti 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 4,9 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 **progettazione farmacologica basata su frammenti (FBDD)** di Domainex che ci consente di identificare rapidamente i composti capostipite 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.



Noi di Domainex offriamo uno screening ad alta produttività utilizzando una **varietà di formati di test** (biochimici, basati su cellule) in formato 384 o 1536 pozzetti. Possiamo accedere per vostro conto a **librerie diversificate** disponibili in commercio di composti simili a quelli guida o di composti focalizzati su classi target, modalità o aree terapeutiche. Sono disponibili diverse dimensioni di libreria, per soddisfare il vostro budget e le esigenze di progetto. In alternativa, se preferite fornire la vostra libreria, Domainex sarà lieta di sottoporla a screening.



I nostri biologi strutturali possono generare **strutture cristalline a raggi X** ad alta risoluzione, fornendo informazioni preziose per il vostro programma e consentendo una fase di hit-to-lead guidata dalla struttura.

## 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 brevettabili nel modo più efficiente possibile, al fine di concentrare il successivo lavoro di ottimizzazione dei composti guida sulla serie chimica più promettente. Metteremo a disposizione un team **multidisciplinare** e **completamente integrati**, che comprende **chimici farmaceutici, computazionali** e **analitici** per progettare, sintetizzare e purificare i nuovi composti, nonché **farmacologi in vitro** e **scienziati ADME/PK in vitro** per ideare il sistema di screening a cascata ottimale per il vostro progetto ed effettuare lo screening dei composti puntuale.

I nostri **farmacologi in vitro** sono in grado di eseguire serie di saggi biochimici, biofisici e cellulari in formati miniaturizzati (in genere 384 pozzetti) per ridurre al minimo il consumo di reagenti e massimizzare il flusso di dati utili al progetto. Lavorano a stretto contatto con i nostri chimici farmaceutici per ridurre al minimo i tempi di ciclo, facilitando così il processo decisionale in tempo reale su dove impiegare le risorse chimiche per migliorare ulteriormente le proprietà farmaceutiche sia all'interno che tra diverse serie di composti in parallelo.

Inoltre, abbiamo costruito una piattaforma completa di **saggi ADME/PK in vitro** che generalmente utilizzano letture di spettrometria di massa altamente sensibili. I nostri team di farmacologia *in vitro* e ADME/PK lavorano a stretto contatto per coordinare l'esecuzione di più saggi in parallelo, fornendo ai nostri chimici set di dati ricchi di informazioni.

L'esperienza nella chimica computazionale può migliorare significativamente l'efficienza del progetto di scoperta di farmaci, aiutando a progettare composti che abbiano un'alta probabilità di legarsi al target e le giuste proprietà molecolari e fisiche per dimostrare in ultima analisi una buona biodisponibilità. I nostri esperti di **progettazione farmacologica computerizzata (CADD)** utilizzano un software all'avanguardia e sviluppano in modo proattivo nuove conoscenze, adattate alle particolari caratteristiche della tasca di legame della patologia target.

## 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 Helen Philippou – Professore di Translational Medicine, Lunac Therapeutics**

*"Domainex ci ha fornito servizi di scoperta di farmaci integrati, tra cui chimica farmaceutica, biologia dei dosaggi e ADME. Il team è stato fantastico, e abbiamo lavorato in una partnership collaborativa. Gli scienziati hanno contribuito con idee strategiche e contributi intellettuali in diverse discipline. Questo supporto è stato prezioso nelle aree di competenza del processo di scoperta di farmaci nel suo complesso. Mi è piaciuto molto lavorare con un team così dedicato, altamente qualificato e professionale."*

**Consiglierei Domainex a chiunque sia alla ricerca di un fornitore di servizi di scoperta di farmaci."**



**Marc Gleeson – CEO, Azura Ophthalmics**

*"Domainex, con la sua profonda esperienza nel settore, è stata in grado di risolvere complesse sfide di chimica sintetica, farmaceutica e analitica per fornire risultati di progetto ad Azura in modo tempestivo ed efficiente. Sono stati in grado di gestire in modo flessibile le risorse del nostro programma per fornire risultati di alta qualità e supportare le scadenze brevettuali più strette."*



**Professor Daniel Longley – Deputy Director del Patrick G. Johnston Centre for Cancer Research, Queen's University Belfast**

*"È stato un vero piacere lavorare con il dottor Boffey e il team Domainex a questo progetto. Senza le loro competenze di chimica farmaceutica di prim'ordine e l'uso della loro piattaforma di screening virtuale Leadbuilder fin dall'inizio del programma, non saremmo stati in grado di assicurarci il sostegno del Wellcome Trust e di far progredire il programma fino allo stadio attuale."*



**Dottor Jack Kennefick - Co-fondatore e Chief Executive Officer, Tagomics**

*"Il servizio offerto da Domainex ci ha davvero colpito, dalla discussione iniziale alla consegna del progetto. Il team Domainex è attento, ben organizzato e competente. Si prendono sempre il tempo necessario per capire le nostre esatte esigenze e forniscono costantemente risultati di alta qualità, in tempi rapidi."*

## Caso di studio 1

### Competenza Domainex

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

### Ambito patologico: Asma

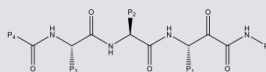
Der p 1 è una cisteina proteasi escretta dagli acari della polvere domestica ed è una delle principali cause dell'asma allergica. In collaborazione con la St George's University London e l'Università di Manchester, ci siamo proposti di identificare un candidato farmaco adatto alla somministrazione tramite 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*.

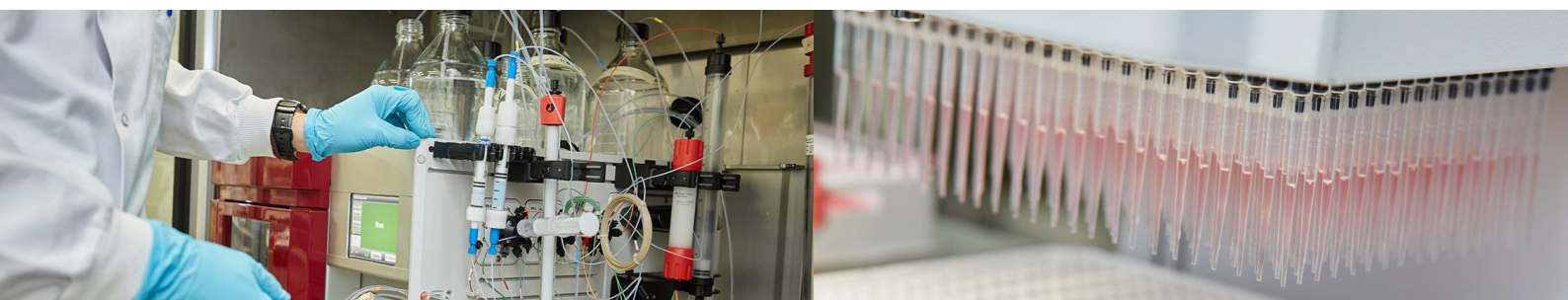


Composto	P1	P2	P3	P4	P'	Der p 1 IC <sub>50</sub> (nM)	Cat B IC <sub>50</sub> (nM)	LogD <sub>7,4</sub>
4	n-Bu	Me	benzile	Ph	cicloesile	8	17	
5	i-Pr	Me	benzile	Ph	cicloesile	18	52	
6	i-Pr	Me	benzile	Ph	benzile	12	50	
7	t-bu	Me	benzile	Ph	cicloesile	9167	Non determinato	
8	i-Pr	Me	t-butile	Ph	cicloesile	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	benzile	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
- ADME
- Chimica farmacologica
- Ottimizzazione dei composti guida

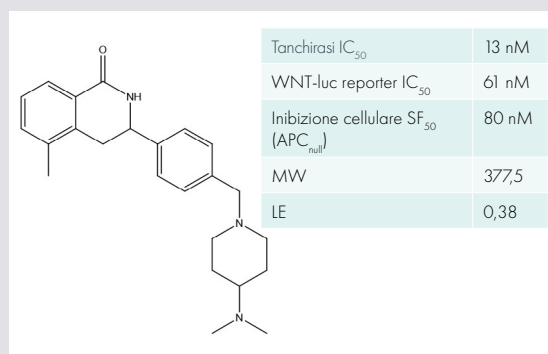
### Ambito patologico: Oncologia

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  $IC_{50}$  tra 100 nM e 10  $\mu$ M.

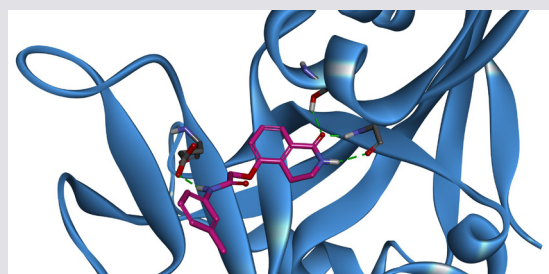
Supportato dalla cristallografia a raggi X, un successivo programma di Structure-based drug design (che incorpora ADME integrato per informare ciascuna iterazione della chimica farmacologica, nonché lo screening precoce di altre problematiche) ha generato diverse serie di potenti inibitori della tanchirasi (tanchirasi <20 nM, <100 nM nel test delle cellule reporter Wnt), con un'eccellente selettività rispetto a PARP1 (>30 volte) e buone proprietà ADME (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?

Il team di progetto è passato 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.



**Figura 1:** Esempio di inibitore della tanchirasi a base di isoquinolina 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
- ADME
- 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.

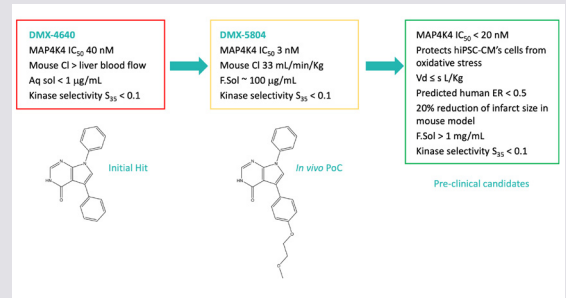
È stato effettuato uno screening empirico relativo al MAP4K4 umano utilizzando circa 1800 composti bioattivi e il composto capostipite iniziale, DMX-4640 (Figura 1), è stato identificato come punto di partenza per gli studi di chimica farmacologica. Abbiamo quindi intrapreso un programma di progettazione 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-riperfusione 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).

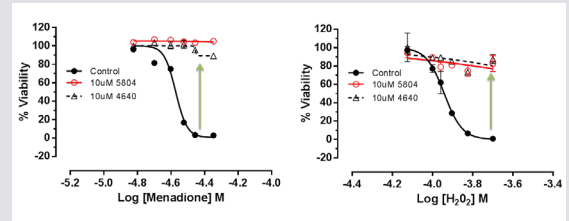
### Qual è stato l'esito positivo?

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.

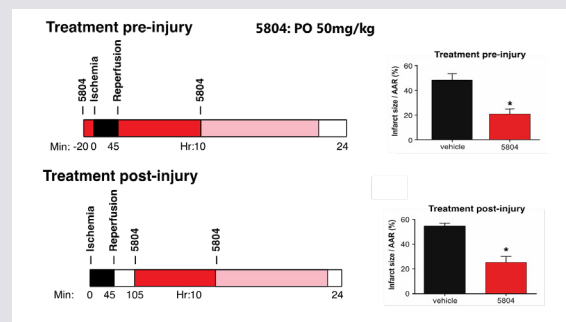
Inoltre, siamo stati in grado di ottimizzare ulteriormente la serie e abbiamo identificato una serie di composti con proprietà adatte a un candidato clinico.



**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



# 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. Abbiamo piani di crescita ambiziosi e contiamo di arrivare a 110 biologi e chimici nel prossimo futuro. Forniamo servizi integrati, dalla selezione della target della patologia alla definizione di candidati farmaci. Abbiamo una solida reputazione per quanto riguarda il contributo di idee innovative, l'esecuzione di esperimenti di alta qualità e la generazione di proprietà intellettuale per conto dei nostri clienti. Ci impegniamo per costruire relazioni solide e dinamiche. Nel 2021 abbiamo servito oltre 60 clienti in Regno Unito, Europa, Stati Uniti, Giappone e Australia e abbiamo registrato un tasso di rinnovo dei progetti di oltre l'80%.

## 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 bio/analitici, *farmacologi in vitro* e scienziati ADME – sono a disposizione per assistere il cliente e far avanzare i suoi progetti di scoperta e sviluppo di farmaci in modo efficace ed efficiente. Forniamo programmi personalizzati per soddisfare ogni esigenza specifica, in tutte le fasi della scoperta di farmaci. Attingiamo da una vasta esperienza, costruita negli ultimi 20 anni, su una vasta gamma di target farmacologici e aree terapeutiche. Dalle nostre sedi all'interno del principale polo europeo delle bioscienze a Cambridge, nel Regno Unito, e con accesso alle tecnologie più all'avanguardia, siamo in grado di aiutare i clienti a realizzare i loro obiettivi e arricchire la loro 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



## Social



Domainex



@Domainex\_UK

## Chemistry & Bioanalytical Centre of Excellence

Churchill Building  
Chesterford Research Park  
Little Chesterford  
Saffron Walden  
CB10 1XL  
REGNO UNITO

## Biology Centre of Excellence

Iconix 2, Unity Campus  
London Road  
Pampisford  
Cambridge  
CB22 3EG  
REGNO UNITO