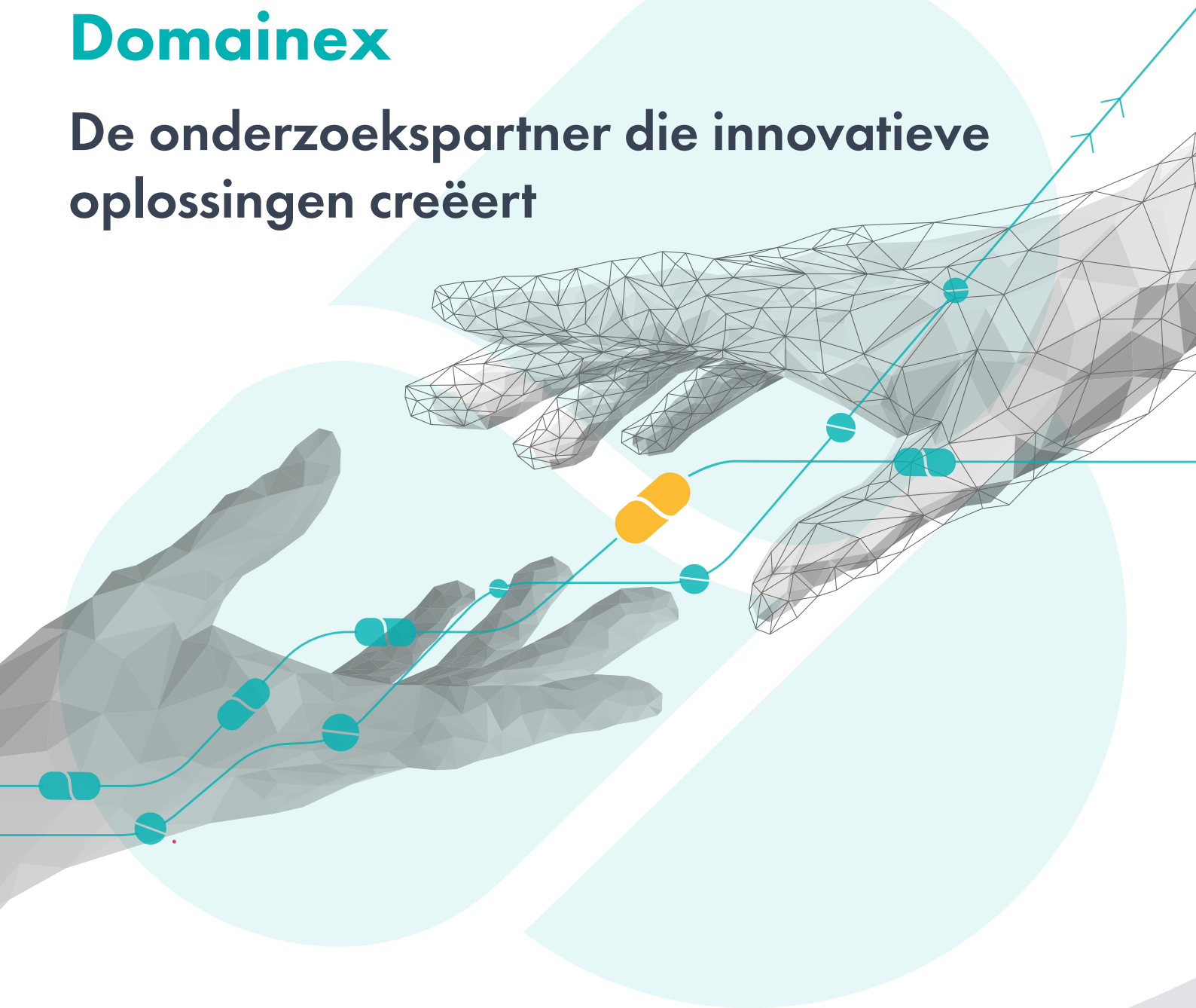


Geïntegreerde diensten voor geneesmiddelenonderzoek van Domainex

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 met verschillende therapeutische gebieden, waaronder kanker, immuno-oncologie, ontstekingen, hart- en vaatziekten, ziekten van het centrale zenuwstelsel 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

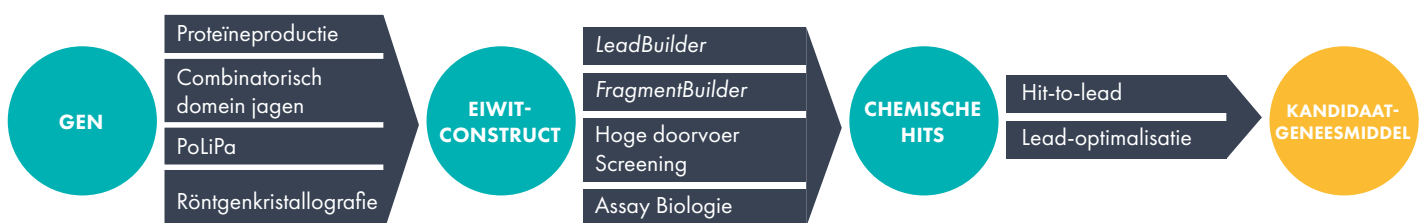
In 2021 bedienden we meer dan 60 klanten uit het Verenigd Koninkrijk, Europa, de Verenigde Staten, Japan en Australië en we hadden projectvoortzettingpercentages van **meer dan 80%** naar de volgende fase van het proces

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

- >150 het **aantal octrooien** waarbij onze wetenschappers als uitvinder worden vermeld
- >10 het gemiddelde aantal **jaren ervaring** van onze wetenschappers in geneesmiddelenonderzoek
- >350 het aantal door vakgenoten **beoordeelde artikelen** die door onze wetenschappers zijn geschreven
- 3 het aantal kandidaat-geneesmiddelen dat door onze klanten deel hebben mogen uitmaken **van klinische proeven**
- >75% van onze wetenschappers zijn **gepromoveerd**
- 4 het aantal **kandidaat-geneesmiddelen dat we** in preklinische ontwikkeling hebben geholpen

Onze geïntegreerde aanpak voor het ontdekken van geneesmiddelen

Domainex biedt een reeks van diensten aan op het gebied van geneesmiddelenonderzoek, van eiwitproductie en assay-ontwikkeling tot medicinale chemie voor lead-optimalisatie. Uw toegewijde projectleider luistert naar uw behoeften en biedt op maat gemaakte en weloverwogen wetenschappelijke oplossingen aan om uw project te begeleiden op een ontdekkingsreis. Onze geïntegreerde aanpak heeft bewezen succesvol te zijn in het leveren van tijdige en kosteneffectieve oplossingen en het genereren van nieuwe intellectuele eigendom voor onze cliënten.



Eiwitproductie en assay-ontwikkeling



Als u goed gekarakteriseerde **eiwitten van hoge kwaliteit** nodig heeft voor uw drug discovery programma's of voor andere doeleinden, dan staat het team van zeer ervaren eiwitwetenschappers van Domainex tot uw beschikking. Wij kunnen u een complete oplossing bieden, inclusief het ontwerp van constructen, klonering, eiwitexpressie (*E. coli*, insectencellen of zoogdiercellen), zuivering en karakterisering. Wij kunnen eiwitten in hoeveelheden van meerdere milligrammen produceren en zuiveren, en dankzij onze expertise op het gebied van eiwitkarakterisering kunt u erop vertrouwen dat wij u eiwitten van hoge kwaliteit zullen leveren die onze strenge kwaliteitscontrole hebben doorstaan.



Onze wetenschappers maken vaak gebruik van op literatuur gebaseerde of bio-informatica benaderingen voor het ontwerp van expressieconstructies, maar onze Combinatorial Domain Hunting (CDH) technologie kan worden gebruikt voor meer uitdagende eiwitten. **CDH** is onze gepatenteerde technologie voor het genereren van vele duizenden varianten van doeleiwitten om geschikte **nieuwe constructen** te identificeren, die gebruikt kunnen worden in tests of voor structurele biologie.



Polymer Lipid Particle (**PoLiPa**) is ons gevestigde generieke platform voor de efficiënte bereiding van stabiele en sterk gezuiverde **membraaneiwitten**, zoals GPCR's, voor gebruik bij de ontdekking van 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 assaybiologische oplossingen op basis van gevestigde technieken, of voor meer innovatieve assays, wij streven ernaar te leveren wat u nodig heeft. Wij bieden een uitgebreide reeks diensten aan **voor de ontwikkeling van tests**, waaronder biofysische, biochemische en celgebaseerde tests op maat.

Hit-identificatie

De kwaliteit van de chemische uitgangspunten is een kritische factor voor de efficiënte vervolging van een succesvol drug discovery project. Domainex biedt snelle en kosteneffectieve diensten aan voor het screenen van samenstellingen op basis van uw behoeften.



LeadBuilder is de nieuwe aanpak van Domainex voor **virtuele screening**. Centraal staat onze NICE (Number of Interesting Chemical Entities) virtuele database van 4,9 miljoen verbindingen die is samengesteld uit bekende collecties van commerciële verkopers en gefilterd zodat alleen verbindingen met loodachtige 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 Design (FBDD)** platform van Domainex dat ons in staat stelt snel hits te identificeren tegen het door u gekozen doelwit. 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.



Bij Domainex bieden we high throughput screening aan met behulp van **verschillende assay formaten** (biochemisch, celgebaseerd) in 384- of 1536-wells formaat. Wij kunnen voor u toegang verkrijgen tot commercieel beschikbare **diversiteitsbibliotheken** van lead-achtige verbindingen of gerichte verbindingen gericht op doelklassen, modaliteiten of therapeutische gebieden. Er zijn verschillende bibliotheekformaten beschikbaar, afhankelijk van uw budget en projectbehoeften. Als u liever uw eigen bibliotheek aanlevert, zal Domainex deze graag voor u screenen.



Onze structuurbiologen kunnen hoge-resolutie **X-ray kristalstructuren** genereren die onschatbare informatie opleveren voor uw programma en een structuurgeleide hit-to-lead-fase mogelijk maken.

Hit-to-lead en lead-optimalisatie



In de hit-to-lead fase van uw project is ons doel zo efficiënt mogelijk vast te stellen wat het potentieel is van al uw hits om te kunnen worden ontwikkeld tot patenteerbare leads, zodat we ons bij de verdere optimalisering van de leads richten op de veelbelovende chemische reeksen. Wij zorgen voor een **volledig geïntegreerd, multidisciplinair team**, waaronder **medicinale, computationele en analytische chemici** voor het ontwerpen, synthetiseren en zuiveren van nieuwe verbindingen, evenals **in vitro farmacologen** en **in vitro ADME/PK wetenschappers** om de optimale screeningcascade voor uw project te ontwerpen en just-in-time compound screening uit te voeren.

Onze **in vitro farmacologen** zijn volledig in staat om reeksen biochemische, biofysische en celgebaseerde analyses uit te voeren in geminiaturiseerde formaten (meestal 384-wells) om het verbruik van reagentia te minimaliseren en de stroom van projectgegevens te maximaliseren. Zij werken nauw samen met onze medicinale chemici om de cyclustijden te minimaliseren, zodat in real time kan worden beslist waar de chemische middelen moeten worden ingezet om de farmaceutische eigenschappen verder te verbeteren, zowel binnen als tussen verschillende reeksen verbindingen in parallel.

Bovendien hebben wij een uitgebreid platform opgebouwd van **in vitro ADME/PK-tests** die in het algemeen gebruik maken van zeer gevoelige massaspectrometrie-uitlezingen. Onze *in vitro* farmacologie- en ADME/PK-teams werken zeer nauw samen om de uitvoering van meerdere assays parallel te coördineren, wat onze chemici informatieve datasets oplevert.

Computationele scheikundige expertise kan de efficiëntie van uw project voor de ontdekking van geneesmiddelen aanzienlijk verbeteren door te helpen bij het ontwerpen van verbindingen met een hoge waarschijnlijkheid van binding aan uw doelwit en met de juiste moleculaire en fysische eigenschappen om uiteindelijk een goede biologische beschikbaarheid aan te tonen. Onze **CADD-experts (Computer-Assisted Drug Design)** gebruiken geavanceerde software en ontwikkelen proactief nieuwe inzichten die zijn afgestemd op de specifieke kenmerken van de bindingspocket van uw ziektedoelwit.

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 Helen Philippou - hoogleraar translationele geneeskunde, Lunac Therapeutics

"Domainex heeft ons voorzien van geïntegreerde diensten voor de ontdekking van geneesmiddelen, waaronder medicinale chemie, analysebiologie en ADME. Het team was geweldig om mee samen te werken. De wetenschappers hebben strategisch inzicht en intellectuele input geleverd in verschillende disciplines. Deze steun was van onschatbare waarde op het gebied van expertise over het gehele proces van ontdekking van geneesmiddelen. Ik heb echt genoten van de samenwerking met zo'n toegewijd, zeer bekwaam en professioneel team."

"Ik zou Domainex aanbevelen aan iedereen die op zoek is naar een leverancier van diensten op het gebied van drug discovery."



Marc Gleeson - CEO, Azura Ophthalmics

"Domainex, met hun diepgaande industriële ervaring, zijn in staat geweest om complexe synthetische, medicinale en analytische scheikundige uitdagingen op te lossen om tijdig en efficiënt projectresultaten te leveren voor Azura. Ze hebben ons programma flexibel kunnen inzetten om resultaten van hoge kwaliteit te leveren en strakke tijdschema's voor octrooien te ondersteunen."



Professor Daniel Longley - Adjunct-directeur van het Patrick G. Johnston Centre for Cancer Research, Queen's University Belfast

"Het was een waar genoegen om met Dr. Boffey en het team van Domainex aan dit project te werken. Zonder hun eersteklas expertise in de medicinale chemie en het gebruik van hun Leadbuilder-platform voor virtuele screening bij de start van het programma, zouden we niet in staat zijn geweest om de steun van The Wellcome Trust te verwerven en het programma tot het stadium te brengen dat het nu heeft bereikt"



Dr. Jack Kennefick - medeoprichter & Chief Executive Officer, Tagomics

"We zijn erg onder de indruk van de service van Domainex, van het eerste gesprek tot de oplevering van het project. Het team van Domainex is attent, goed georganiseerd en deskundig. Ze nemen altijd de tijd om onze exacte behoeften te begrijpen en leveren consequent resultaten van hoge kwaliteit, op een tijdsefficiënte manier."

Casestudie 1

Domainex-expertise

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

Ziektegebied: Astma

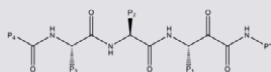
Der p 1 is een cysteineprotease dat wordt uitgescheiden door huisstofmijten en een belangrijke oorzaak is van allergische astma. In samenwerking met de St George's University London en de University of Manchester zijn wij op zoek gegaan naar een kandidaat-geneesmiddel dat geschikt is voor toediening 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 team van Domainex ontwierp met succes een vervanging voor de onomkeerbare farmacofoor door gebruik te maken van een omkeerbare, covalente bindingsgroep die de voordelen van een langzame afbouw behoudt, 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.

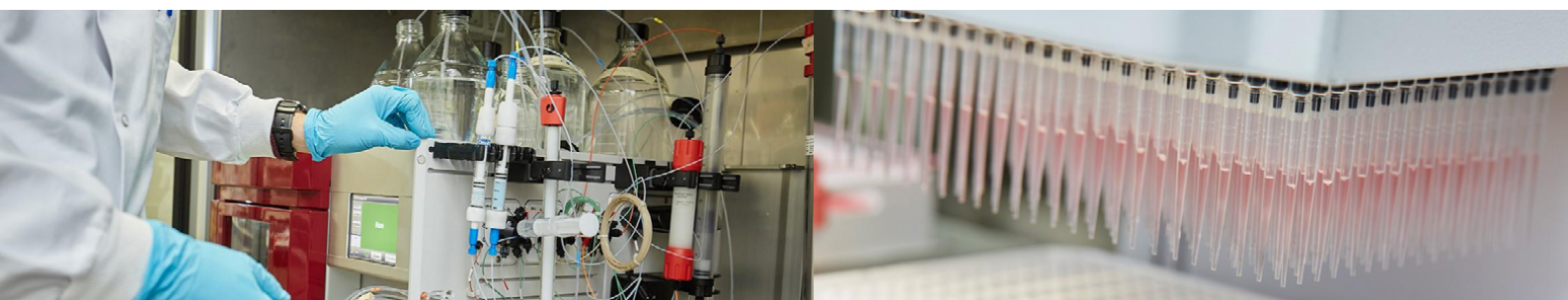


Samenstelling	P1	P2	P3	P4	P'	Der p 1 IC50 (nM)	Cat B IC50 (nM)	LogD7
4	<i>n</i> -Bu	Me	benzyl	Ph	cyclohexyl	8	17	
5	<i>i</i> -Pr	Me	benzyl	Ph	cyclohexyl	18	52	
6	<i>i</i> -Pr	Me	benzyl	Ph	benzyl	12	50	
7	<i>t</i> -bu	Me	benzyl	Ph	cyclohexyl	9167	Niet bepaald	
8	<i>i</i> -Pr	Me	<i>t</i> -butyl	Ph	cyclohexyl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

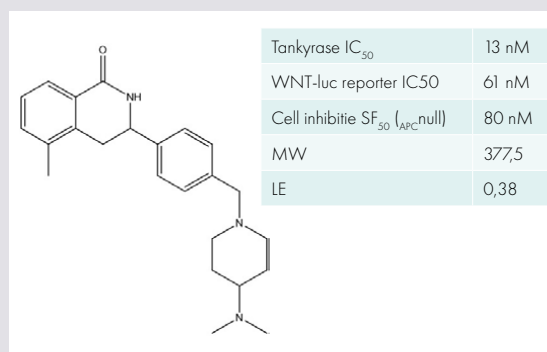
Ziektegebied: Oncologie

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 IC_{50} -waarden tussen 100 nM en 10 μ M.

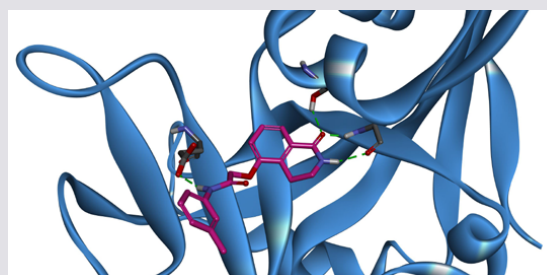
Ondersteund door röntgenkristallografie een daaropvolgend structuurgebaseerd geneesmiddelenontwerp-programma (met geïntegreerde ADME om elke iteratie van de medicinale chemie te informeren, en vroege screening op andere aansprakelijkheden) leverde verschillende reeksen krachtige tankyrase-inhibitoren op (< 20 nM tankyrase, < 100 nM in een Wnt-reporterceltest), met uitstekende selectiviteit over PARP1 (> 30voudig), en goede ADME-eigenschappen (bv. orale biologische beschikbaarheid bij knaagdieren van > 50%). Aangetoond werd dat de lead-verbindingen de groei van APC-nul tumorxenograften remmen.

Wat was het succesvolle resultaat?

Het projectteam 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
- ADME
- 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.

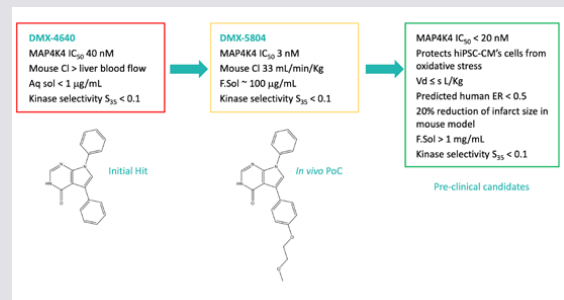
Een empirische screening werd uitgevoerd tegen het menselijke MAP4K4 met ongeveer 1800 bioactieve verbindingen, en de eerste hit, DMX-4640 (figuur 1), werd geïdentificeerd als een startpunt voor medicinaal-chemische studies. Vervolgens hebben wij een programma van rationeel geneesmiddelontwerp uitgevoerd, 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).

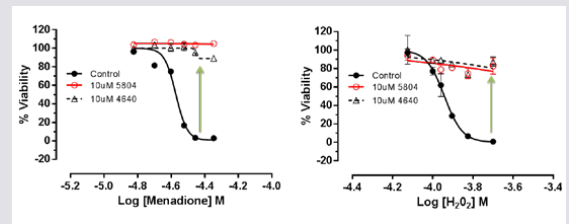
Wat was het succesvolle resultaat?

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.

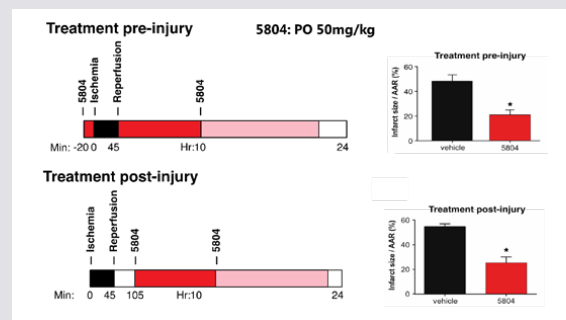
Bovendien konden wij de reeks verder optimaliseren en een aantal verbindingen identificeren met eigenschappen die geschikt zijn voor een klinische kandidaat.



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



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. Wij hebben ambitieuze groeiplannen en verwachten in de nabije toekomst 110 biologen en chemici te bereiken. Wij leveren geïntegreerde diensten, van de selectie van doelwitten bij ziektes tot de nominatie van kandidaat-geneesmiddelen. Wij hebben een zeer sterke reputatie met betrekking tot de inbreng van innovatieve ideeën, het uitvoeren van hoogwaardige experimenten en het genereren van intellectuele eigendom ten behoeve van onze cliënten. Wij streven naar sterke, dynamische relaties. In 2021 bedienden we meer dan 60 klanten uit het Verenigd Koninkrijk, Europa, de Verenigde Staten, Japan en Australië en hadden we een projectvernieuwingspercentage van meer dan 80%.

Hoe kan Domainex u helpen bij het ontdekken van geneesmiddelen?

Onze zeer ervaren, multidisciplinaire wetenschappers - moleculaire biologen, eiwitbiochemici, assaybiologen, structurele biologen, medicinale, computationele en bio/analytische chemici, *in vitro* farmacologen en ADME-wetenschappers - zullen u helpen om uw projecten voor geneesmiddelenontdekking effectief en efficiënt verder te ontwikkelen op weg naar geneesmiddelenontwikkeling. Wij bieden programma's op maat aan uw specifieke behoeften in elk stadium van de ontdekking van geneesmiddelen aan te pakken. Wij putten uit een schat aan expertise die in de afgelopen 20 jaar is opgebouwd voor een breed scala aan drug targets en therapeutische gebieden. Vanuit onze vestigingen in het toonaangevende biowetenschappelijke centrum van Europa in Cambridge, Verenigd Koninkrijk, en met toegang tot de allernieuwste geavanceerde technologieën, kunnen wij u helpen uw doelstellingen te realiseren en uw ontdekkingspijnpijn te verrijken.

Contacten

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

Social



Domainex



@Domainex_UK



Chemistry & Bioanalytical Centre of Excellence

Churchill Building
Chesterford Research Park
Little Chesterford
Saffron Walden
CB10 1XL
UK



Biology Centre of Excellence

Sigma Building, 40 South Street
Unity Campus
Pampisford
Cambridge
CB22 3FW
UK