

Servicios integrados de descubrimiento de fármacos de Domainex

El socio de investigación que crea soluciones innovadoras



Introducción

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

Los científicos de Domainex tienen experiencia en diferentes áreas terapéuticas, que incluyen el cáncer, la inmunooncología, la inflamación, las enfermedades cardiovasculares, el sistema nervioso central y las enfermedades respiratorias. Nuestro enfoque integrado basado en la ciencia y orientado hacia la investigación de medicamentos reúne el talento, la creatividad y la experiencia de nuestro equipo multidisciplinar, tecnologías patentadas y un método altamente colaborativo con el fin de **conseguir resultados**.

Creación de relaciones dinámicas

En 2021 atendimos a más de 60 clientes procedentes del Reino Unido, Europa, Estados Unidos, Japón y Australia, y tuvimos una tasa de continuación de proyectos a la siguiente etapa del proceso de **más del 80 %**.

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

- >150 el **número de patentes** en las que nuestros científicos aparecen como inventores
- >10 el número medio de **años de experiencia** que nuestros científicos tienen en la investigación de medicamentos
- >350 el número de **artículos revisados por pares** que nuestros científicos han escrito
- 3 el número de fármacos candidatos que nuestros clientes **han incluido en ensayos clínicos**
- >75 % el porcentaje de nuestros científicos que tienen un **doctorado**
- 4 el número de **fármacos candidatos que hemos ayudado a inventar** en desarrollo preclínico

Nuestro enfoque integrado de descubrimiento de fármacos

Domainex ofrece una amplia gama de servicios de descubrimiento de fármacos, desde la producción de proteínas y el desarrollo de ensayos hasta la química medicinal para la optimización de cabezas de serie. Su líder de proyecto especializado evaluará sus necesidades y proporcionará soluciones científicas personalizadas y ponderadas para apoyar su proyecto durante cualquier proceso de descubrimiento. Nuestro enfoque integrado tiene un historial de éxito demostrado al ofrecer soluciones oportunas y rentables, y al generar nueva propiedad intelectual para nuestros clientes.



Producción de proteínas y desarrollo de ensayos



Si necesita proteínas bien caracterizadas y **de alta calidad** para sus programas de descubrimiento de fármacos o para otros fines, el equipo de científicos especializados en proteínas de Domainex está a su disposición. Podemos ofrecerle una solución completa, que incluye el diseño del constructo, la clonación, la expresión de la proteína (*E. coli*, células de insectos o células de mamíferos), la purificación y la caracterización. Podemos producir y purificar proteínas en cantidades de varios miligramos, y nuestra experiencia en la caracterización de proteínas significa que puede confiar en que le entregaremos proteínas de alta calidad que han pasado por nuestro riguroso proceso de control de calidad.



Nuestros científicos a menudo utilizan enfoques basados en la bibliografía existente o la bioinformática para el diseño de la construcción de expresiones, pero nuestra tecnología de búsqueda combinatoria de dominios (CDH) se puede utilizar para proteínas más complejas. **CDH** es nuestra tecnología patentada con el objetivo de generar miles de variantes de proteínas objetivo para identificar **construcciones novedosas** adecuadas, que pueden utilizarse en ensayos o para biología estructural.



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



Independientemente de si busca soluciones de biología de ensayos de alta calidad basadas en técnicas establecidas o ensayos más innovadores, nos esforzaremos por conseguir la solución que necesite. Ofrecemos un amplio conjunto de servicios de **desarrollo de ensayos**, entre ellos, ensayos biofísicos, bioquímicos y basados en células personalizadas.

Identificación de compuestos hit

Un factor fundamental para llevar a cabo de manera eficaz un proyecto de descubrimiento de fármacos es la calidad de los puntos de partida químicos. Domainex ofrece servicios de cribado de compuestos rápidos y rentables para adaptarse a sus necesidades.



LeadBuilder es el novedoso enfoque de Domainex **para el cribado virtual**. Ha sido desarrollado a partir de nuestra base de datos virtual NICE (número de entidades químicas interesantes), con aproximadamente 4,9 millones de compuestos, generada a partir de una selección de proveedores comerciales conocidos y filtrada para que solo permanezcan compuestos con propiedades similares a las cabezas de serie. Esta colección se puede filtrar en tan solo 2 semanas para generar una lista virtual de hits de 500-1000 compuestos.



FragmentBuilder es la **plataforma de diseño de fármacos basada en fragmentos (FBDD) de Domainex**, que nos permite identificar rápidamente los compuestos según el objetivo elegido. Partiendo de un gen objetivo, Domainex utiliza su experiencia en FBDD en ciencia de proteínas, biología de ensayos y química medicinal para descubrir cabezas de serie tratables y patentables de manera económica.



En Domainex ofrecemos un cribado de alto rendimiento utilizando **diversos formatos de ensayo** (bioquímicos, basados en células) en formato de 384 o 1536 pocillos. Podemos acceder, en su nombre, a **estudios de diversidad** disponibles en el mercado de compuestos similares a cabezas de serie o a compuestos centrados en clases de objetivos, modalidades o áreas terapéuticas. Hay varios tamaños de estudios disponibles que se adaptan a su presupuesto y a las necesidades de su proyecto. Si prefiere proporcionar sus propios estudios, Domainex se ofrece a examinarlos por usted.



Nuestros biólogos estructurales pueden generar **estructuras de cristal de rayos X** de alta resolución que ofrecen información estructural indispensable para su programa.

Selección y optimización de cabezas de serie



En la etapa de selección de cabezas de serie de su proyecto, nuestro objetivo es establecer lo más eficientemente posible el potencial que cada uno de sus compuestos tiene de convertirse en cabeza de serie patentable, con el fin de centrar nuestro trabajo posterior de optimización de cabezas de serie en la serie química más prometedora. Le ofreceremos un equipo **totalmente integrado, multidisciplinar**, que incluye químicos **medicinales, computacionales y analíticos** que diseñan, sintetizan y purifican compuestos novedosos, así como farmacólogos especializados en ensayos **in vitro, ADME y PK** que definen la cascada de cribado óptima para su proyecto y llevan a cabo el cribado de compuestos oportuno.

Nuestros **farmacólogos** especializados en ensayos **in vitro** están totalmente capacitados para llevar a cabo una serie de ensayos bioquímicos, biofísicos y basados en células en formatos miniaturizados (normalmente de 384 pocillos) para minimizar el consumo de reactivos y maximizar el flujo de datos que posibilitan el proyecto. Trabajan estrechamente con nuestros químicos medicinales para minimizar la duración de los ciclos, facilitando así la toma de decisiones en tiempo real sobre dónde emplear los recursos químicos para mejorar aún más las propiedades farmacéuticas tanto dentro como a través de varias series de compuestos en paralelo.

Además, hemos creado una amplia plataforma de ensayos **ADME/PK in vitro** que generalmente utilizan lecturas de espectrometría de masas de alta sensibilidad. Nuestros equipos de farmacología especializados en ensayos *in vitro* y ADME/PK colaboran estrechamente para coordinar varios ensayos en paralelo, proporcionando a nuestros químicos conjuntos de datos con la información necesaria.

La experiencia en química computacional puede mejorar considerablemente la eficiencia de su proyecto de descubrimiento de fármacos, ya que le ayuda a diseñar compuestos que tengan una alta probabilidad de vincularse con su objetivo y las propiedades moleculares y físicas adecuadas para demostrar finalmente una buena biodisponibilidad. Nuestros expertos en **diseño de fármacos asistido por ordenador (CADD)** utilizan software de última generación y desarrollan de forma proactiva nuevas ideas que se adaptan a las características particulares del sitio de fijación de su enfermedad objetivo.

Creación de relaciones

Con un historial inigualable de resolución de retos de investigación, nuestro equipo científico con amplia experiencia ofrece resultados satisfactorios de manera eficiente y rápida.

Colaboramos estrechamente con ambiciosas organizaciones de ciencias biosanitarias a nivel mundial. Lea sus opiniones acerca de su colaboración con Domainex:



Profesora Helen Philippou, profesora de Medicina Traslacional, Lunac Therapeutics

«Domainex nos ha prestado servicios integrados de descubrimiento de fármacos que incluyen química medicinal, ensayos biológicos y ADME. Fue un placer trabajar con el equipo en un entorno de colaboración. Los científicos han aportado una visión estratégica e intelectual en toda una serie de disciplinas. Este apoyo fue inestimable en las áreas de experiencia en el proceso general de descubrimiento de fármacos. He disfrutado mucho trabajando con un equipo tan comprometido, altamente cualificado y profesional.»

Recomendaría Domainex a cualquiera que busque un proveedor de servicios de descubrimiento de fármacos».



Profesor Daniel Longley, director adjunto del Patrick G. Johnston Centre for Cancer Research, Queen's University Belfast

«Ha sido un auténtico placer trabajar con el Dr. Boffey y el equipo de Domainex en este proyecto. Sin su experiencia de primer nivel en química medicinal y el uso de su plataforma de cribado virtual Leadbuilder al principio del programa, no habríamos podido garantizar el apoyo de The Wellcome Trust y desarrollar el programa hasta la etapa en la que se encuentra ahora.»



Marc Gleeson, director ejecutivo de Azura Ophthalmics

«Domainex, con su amplia experiencia en la industria, ha sido capaz de resolver retos complejos de química sintética, medicinal y analítica para conseguir los resultados del proyecto para Azura de manera oportuna y eficiente. Han dotado a nuestro programa de recursos flexibles para ofrecer resultados de alta calidad y cumplir con los ajustados plazos de las patentes.»



Dr. Jack Kennefick, cofundador y director ejecutivo de Tagomics

«Nos ha impresionado mucho el servicio de Domainex, desde la conversación inicial hasta la entrega del proyecto. El equipo de Domainex es atento y está bien organizado e informado. Siempre se toman el tiempo necesario para entender qué necesitamos y ofrecen continuamente resultados de alta calidad en plazos eficientes.»

Caso práctico 1

Experiencia de Domainex

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

Área de enfermedad: asma

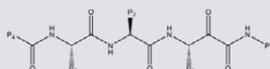
Der p 1 es una proteasa de cisteína excretada por los ácaros del polvo doméstico (HDM) y es una de las principales causas de asma alérgica. En colaboración con la St George's University de Londres y la Universidad de Manchester, nos propusimos identificar un medicamento candidato adecuado para su administración por inhalador de polvo seco (IPS). El punto de partida fue un inhibidor irreversible a base de péptidos considerado inadecuado para la administración a largo plazo en un entorno de alergia, debido a las dudas sobre su posible perfil de toxicidad.

El equipo de Domainex diseñó un sustituto para el farmacóforo irreversible mediante el empleo de un grupo de unión reversible y covalente que conservaba los beneficios de una constante de disociación lenta, pero sin el riesgo de provocar acontecimientos adversos. El equipo de química computacional utilizó información estructural de estructuras de cristal publicadas de Der p 1 y péptidos de cisteína humana asociados para diseñar una selectividad exquisita, y mejoró la estabilidad de las proteasas en el pulmón. Se afinaron las propiedades fisicoquímicas para optimizar la retención pulmonar, y esto quedó comprobado por la larga duración de la acción mostrada en modelos de alergia donde los roedores estaban expuestos a las heces de ácaros de polvo doméstico. También se optimizaron las propiedades metabólicas de absorción oral y de unión de proteínas plasmáticas para garantizar niveles bajos de exposición sistémica y, por lo tanto, menores riesgos de acontecimientos adversos. El equipo de Domainex demostró que los compuestos eran compatibles para su uso con inhaladores de polvo seco mediante la identificación de compuestos con formas cristalinas estables, que podían micronizarse para conseguir partículas de un tamaño apropiado para la administración por inhalación.

¿Cuál fue el resultado?

En la serie primaria se identificaron un fármaco candidato y una serie de compuestos de apoyo admisibles.

El trabajo durante el programa de seguimiento dio lugar a una serie diferenciada con un modo de unión no covalente que verificó la eficacia *in vivo*.

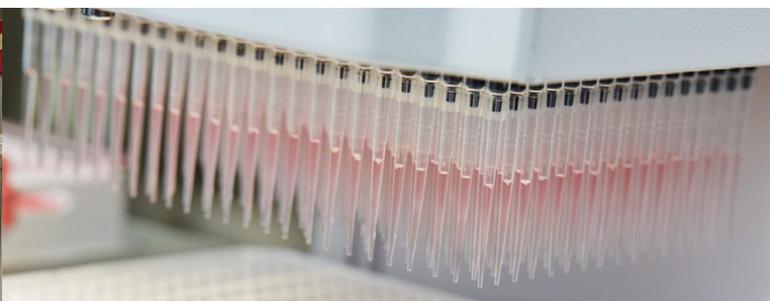


Compuesto	P1	P2	P3	P4	P'	Der p 1 IC ₅₀ (nM)	Cat B IC ₅₀ (nM)	LogD _{7,4}
4	n-Bu	Me	bencilo	Ph	ciclohexilo	8	17	
5	i-Pr	Me	bencilo	Ph	ciclohexilo	18	52	
6	i-Pr	Me	bencilo	Ph	bencilo	12	50	
7	t-bu	Me	bencilo	Ph	ciclohexilo	9167	No determinado	
8	i-Pr	Me	t-butilo	Ph	ciclohexilo	14	378	3,9
9	i-Pr	Me	C(Me)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

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

Referencia

Newton G *et al.* (2014), The discovery of potent, selective, and reversible inhibitors of the house dust mite peptidase allergen Der p 1: an innovative approach to the treatment of allergic asthma. *J. Med. Chem.*, **57** (22), 9447-9462



Caso práctico 2

Experiencia de Domainex

- Cribado virtual a través de *LeadBuilder*
- Identificación de compuesto hit
- Diseño de fármacos basado en estructuras
- ADME
- Química medicinal
- Optimización de cabezas de serie

Área de enfermedad: oncología

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

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

¿Cuál fue el resultado?

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

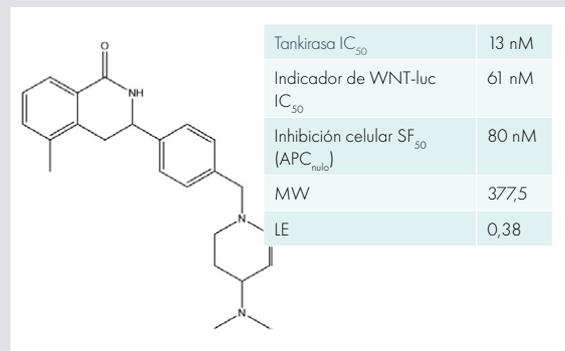


Figura 1: Ejemplo de un inhibidor de la tankirasa de isoquinolina diseñado y sintetizado en Domainex

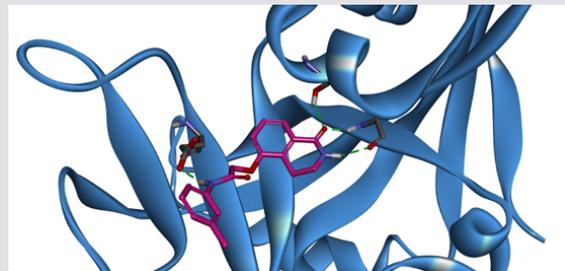


Figura 2: Estructura de cristal de rayos X de uno de nuestros compuestos unidos a la tankirasa

Referencia

Elliott R, Ashley J *et al.* (2015), Design and discovery of 3-aryl-5-substituted-isoquinolin-1-ones as potent tankyrase inhibitors. *Med. Chem. Commun.*, **6**, 1687-1692



Caso práctico 3

Experiencia de Domainex

- Química computacional
- Química medicinal
- Biología de ensayo
- Optimización de cabezas de serie
- ADME
- Cristalografía de rayos X

Área de enfermedad: enfermedad cardíaca

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

Se llevó a cabo un estudio empírico de la MAP4K4 humana utilizando alrededor de 1800 compuestos bioactivos, y el compuesto hit inicial, DMX-4640 (Figura 1), fue identificado como punto de partida para estudios de química medicinal. Luego ejecutamos un programa de diseño racional de fármacos, incluyendo cristalografía de rayos X, para producir el DMX-5804, un compuesto con una solubilidad en agua significativamente mayor y un aclaramiento metabólico reducido.

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

¿Cuál fue el resultado?

Utilizando hiPSC-CMs como la plataforma más relevante para el silenciamiento génico y el descubrimiento de fármacos, diseñamos inhibidores de moléculas pequeñas de la MAP4K4. El DMX-5804, un inhibidor de moléculas pequeñas de la MAP4K4 novedoso, potente y altamente selectivo, fue identificado en estudios de prueba de concepto.

Además, pudimos optimizar aún más la serie e identificar diversos compuestos con propiedades adecuadas para un candidato clínico.

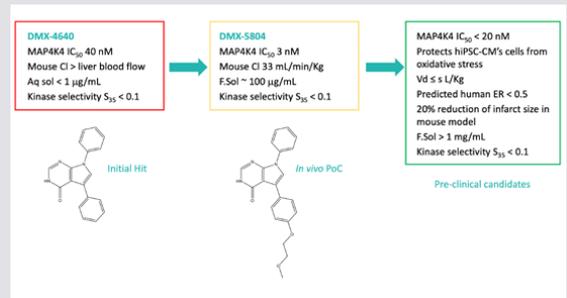


Figura 1: La progresión química medicinal desde el compuesto de impacto inicial, el DMX-4640, hasta la identificación de candidatos preclínicos

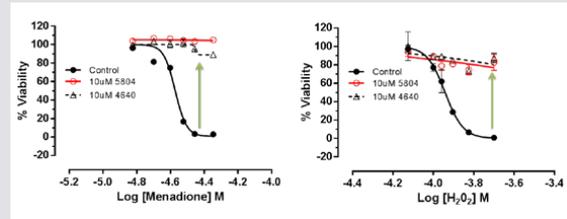


Figura 2: El DMX-5804 confiere protección al 100 % contra dos señales de estrés oxidativo en células madre de cardiomiocitos

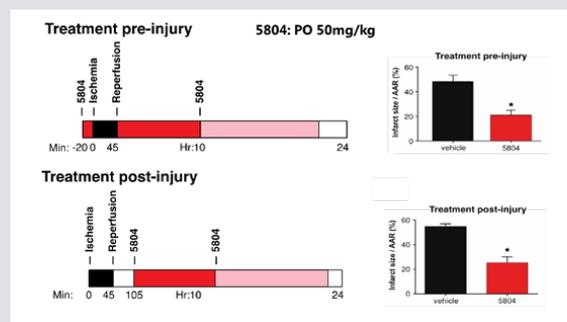


Figura 3: Estudios iniciales de prueba de concepto realizados en ratones con una dosis oral de 50 mg/kg del DMX-5804

Referencia

Schneider MD *et al.* (2019). MAP4K4 inhibition promotes survival of human stem cell-derived cardiomyocytes and reduces infarct size *in vivo*. *Cell Stem Cell*, **24** (4), 579-591



Sobre Domainex

Domainex es una compañía de servicios de descubrimiento de fármacos totalmente integrados con sede en Cambridge (Reino Unido). Prestamos servicio a organizaciones farmacéuticas, biotecnológicas, académicas y asociaciones de pacientes en todo el mundo. Tenemos planes de crecimiento ambiciosos y esperamos contar con 110 biólogos y químicos en un futuro próximo. Ofrecemos servicios integrados, desde la selección de la enfermedad objetivo hasta la propuesta de fármacos candidatos. Tenemos una gran reputación por aportar ideas innovadoras, llevar a cabo experimentos de alta calidad y generar propiedad intelectual en nombre de nuestros clientes. Hacemos todo lo posible por forjar relaciones sólidas y dinámicas. En 2021 atendimos a más de 60 clientes procedentes del Reino Unido, Europa, Estados Unidos, Japón y Australia, y tuvimos una tasa de renovación de proyecto de más del 80 %.

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

Nuestros científicos multidisciplinares con amplia experiencia (biólogos moleculares, bioquímicos de proteínas, biólogos de ensayo, biólogos estructurales, químicos medicinales, computacionales, bioquímicos, analíticos, farmacólogos especializados en ensayos *in vitro* y ADME) le ayudarán a que sus proyectos de descubrimiento de fármacos avancen hacia el desarrollo de fármacos de manera efectiva y eficiente. Ofrecemos programas personalizados para abordar sus necesidades específicas en cada etapa del descubrimiento de fármacos. Nos basamos en una gran experiencia acumulada durante los últimos 20 años sobre un amplio grupo de objetivos farmacológicos y áreas terapéuticas. Desde nuestras sedes en el principal centro de biociencia de Europa en Cambridge (Reino Unido) y con acceso a las últimas tecnologías de vanguardia, podemos ayudarle a cumplir sus objetivos y ampliar su cartera de descubrimientos.

Contacto

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

Redes sociales

 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