

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/20128> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Blad, Clara Catelijne

**Title:** A quest for connections : ligands for the HCA2, adenosine A3 and GPR88 receptors

**Date:** 2012-11-15

# Stellingen

behorende bij het proefschrift

## A quest for connections

### ligands for the HCA<sub>2</sub>, adenosine A<sub>3</sub> and GPR88 receptors

1. Het is niet afdoende bewezen dat verbeteringen in de lipidengehaltes in het bloed noodzakelijk of voldoende zijn voor de remming van atherosclerose door HCA<sub>2</sub> agonisten. *Dit proefschrift, hoofdstuk 2*
2. De productie van prostaglandines is mogelijk een belangrijk onderdeel van het onstekingsremmende effect van HCA<sub>2</sub> agonisten, en *flushing* kan in dat geval het beste worden tegengegaan op een meer *downstream* niveau. *Penberthy WT, PPAR Res 2009, 853707.*
3. Door het gebruik van positieve allosterische modulators voor de HCA<sub>2</sub> receptor uit de pyrazolopyrimidine klasse kan het effect van het endogene HCA<sub>2</sub>-ligand 3-hydroxybutyraat op vetcellen en op de vaatwand worden versterkt. *Dit proefschrift, hoofdstuk 5*
4. Het is de vraag of de pyrazolopyrimidine modulators voor HCA<sub>2</sub> ook simultaan kunnen binden met grotere HCA<sub>2</sub>-liganden, zoals pyrido pyrimidinonen of anthranylzuren, aangezien ze, voor zover bekend, tot nu toe slechts getest zijn in combinatie met fragment-achtige liganden als nicotinezuur en 3-hydroxybutyraat. *Dit proefschrift, hoofdstuk 5, en Shen HC et al., Bioorg Med Chem Lett 2008, 18(18) p.4948.*
5. Het falen van nicotinezuur en dalcetrapib in de klinische studies AIM-HIGH en dal-OUTCOMES ligt mogelijk aan de grote effectiviteit van de statines die aan beide groepen werden toegediend, en niet aan een gebrek aan effectiviteit van nicotinezuur en dalcetrapib. *AIM-HIGH investigators et al., N Engl J Med 2011, 365 (24) p. 2255, en [http://www.roche.com/media/media\\_releases/med-cor-2012-05-07.htm](http://www.roche.com/media/media_releases/med-cor-2012-05-07.htm)*
6. De rol van de HCA receptoren in de darmen moet nodig in kaart worden gebracht, met name met het oog op de verschillende aanwezige liganden in het lumen, en het belang van ontstekingsremmende processen op deze plek. *Dit proefschrift, hoofdstuk 2.*

7. Naast de bekende cholesterol-corrigerende en ontstekingsremmende effecten van nicotinezuur, zou de mogelijke verlaging van de bloeddruk ook een rol kunnen spelen in de klinische effectiviteit van nicotinezuur tegen hart- en vaatziekten. *Bays HE and Rader DJ, Int J Clin Pract 2009, 63(1) p.151; Kei A et al., Int J Hypertens 2011, 830434.*
8. Voor de immunohistochemische detectie van G eiwit-gekoppelde receptoren in cellen werkt men soms met een *tag*; hoewel dit bepaalde nadelen met zich meebrengt, is het vaak een betere oplossing dan te vertrouwen op de specificiteit van commercieel verkrijgbare antilichamen tegen de receptor. *Beermann S et al., 2012, Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 385(2) p. 125.*
9. Het bevestigen van een nieuwe waarneming die door anderen voor het eerst is gepubliceerd, is zeer waardevol, omdat 'de eerste navolger eigenlijk ook een voortrekkersrol heeft, omdat hij een eenzame gek in een koploper verandert'. *D. Sivers, How to start a movement, TED-talk 2010*
10. De praktijk, de toekenning van wetenschappelijke beurzen afhankelijk te maken van een vooraf vaststaande toepasbaarheid, is net zo nadelig voor échte vooruitgang als het koppelen van kunst-subsidies aan populariteit bij het grote publiek.
11. Als wetenschapper moet men zien te voorkomen dat iemand vraagt, na een verhaal over eiwitten: 'En hoe zit het dan met het eigeel?'. Een communicatiecursus en/of een varieëerd sociaal leven kunnen hierbij van dienst zijn.
12. Dit is een milieuvriendelijk proefschrift, want de energie voor het schrijven ervan is verkregen uit een vegetarisch en zuivel-arm dieet. *Carus F, The Guardian 2010, UN urges global move to meat and dairy-free diet. <http://www.guardian.co.uk/environment/2010/jun/02/un-report-meat-free-diet>*