



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Illuminating N-acylethanolamine biosynthesis with new chemical tools**

Mock, E.D.

### **Citation**

Mock, E. D. (2019, November 6). *Illuminating N-acylethanolamine biosynthesis with new chemical tools*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/80154>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/80154>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

## Stellingen

behorende bij het proefschrift

### illuminating *N*-acylethanolamine biosynthesis with new chemical tools

1. Er zijn meer farmacologische remmers van de *N*-acylethanolamine biosynthese nodig. Deze bieden kansen voor de behandeling van obesitas, metabool syndroom, leverziekten en kanker.  
*Dit proefschrift, Hoofdstuk 1*
2. Voor het academisch medicinaal-chemisch onderzoek is de toegang tot *state-of-the-art* screeningfaciliteiten een zeer welkome aanvulling.  
*Dit proefschrift, Hoofdstuk 2*
3. Bij fotoaffiniteitlabeling zijn, meer dan bij ABPP, zeer stringente controles nodig voordat opgepikte eiwitten als bonafide *probetargets* kunnen worden beschouwd.  
*Dit proefschrift, Hoofdstuk 4 en 7; Kleiner et al., Angew. Chem. Int. Ed. 56, 1396-1401 (2017)*
4. De calcium-onafhankelijke productie van NAEs verdient meer aandacht dan er momenteel door het onderzoeksveld aan wordt geschonken.  
*Dit proefschrift, Hoofdstuk 6*
5. Endocannabinoiden en hun precursors dienen te worden opgenomen in het standaardpanel van plasmalipiden.  
*Quehenberger et al., J. Lipid. Res., 51, 3299-3305 (2010); Quehenberger et al., N. Engl. J. Med. 365, 1812-1823 (2011).*
6. Het abusievelijk toewijzen van NAPE-PLD als fosfolipase D3 (PLD3) is een bijzonder staaltje *confirmation bias*.  
*Zhuang et al., ACS Cent. Sci. 3, 501-509 (2017).*
7. Het uitvalpercentage van medicijnkandidaten in (pre)-klinische studies kan verbeterd worden door *in vivo target engagement* te meten, maar methodes om dit uit te voeren voor reversibele remmers zijn nog niet voldoende beschikbaar.  
*Kath et al., Chem. Commun. 55, 9241-9250 (2019).*
8. De behoefte om –ome achtervoegsels achter zijn of haar onderzoeksveld te plakken leidt tot onuitspreekbare termen met weinig toegevoegde waarde.  
*Maione et al., Pain. 154, S87–S93, (2013).*
9. Academisch medicinaal-chemisch onderzoek kan zich het beste toeleggen op het vinden van nieuwe chemotypen voor *drug targets* die geen of beperkt chemisch materiaal beschikbaar hebben.
10. Bij het meten van de selectiviteit van medicijnkandidaten wordt dikwijls het principe gehanteerd van wat niet weet, wat niet deert.
11. Er is een belangrijke taak weggelegd voor chemici om hun biologische collega's te ontmoedigen specifieke en pan-interfererende remmers te gebruiken in hun experimenten.
12. Net als bij geneesmiddelen zouden chemicaliën in consumentenproducten vóór markttoetreding moeten worden getest op toxiciteit, zowel op de korte als lange termijn.
13. Vertrouw nooit een organisch chemicus die niet kan koken.  
*Derek Lowe*

## Propositions

accompanying the thesis

### Illuminating *N*-acylethanolamine biosynthesis with new chemical tools

1. There is a need for pharmacological inhibitors of *N*-acylethanolamine biosynthesis, that may provide a treatment for obesity, metabolic syndrome, liver diseases and cancer.  
*This thesis, Chapter 1*
2. Access to state-of-the-art screening facilities is a highly valuable addition for academic medicinal chemistry research.  
*This thesis, Chapter 2*
3. Compared to ABPP, photoaffinity labeling requires more stringent controls before picked up proteins can be viewed as true probe targets.  
*This thesis, Chapter 4 and 7; Kleiner et al., Angew. Chem. Int. Ed. 56, 1396-1401 (2017)*
4. The calcium-independent biosynthesis of *N*-acylethanolamines should receive more attention from the endocannabinoid research field.  
*This thesis, Chapter 6*
5. The endocannabinoids and their precursors need to be included in the standard lipidomics panel of plasma lipids.  
*Quehenberger et al., J. Lipid. Res., 51, 3299-3305 (2010); Quehenberger et al., N. Engl. J. Med. 365, 1812-1823 (2011).*
6. The incorrect annotation of phospholipase D3 as NAPE-PLD is a striking example of confirmation bias.  
*Zhuang et al., ACS Cent. Sci. 3, 501-509 (2017).*
7. The attrition rate of drug candidates in (pre)-clinical research may be improved by determining *in vivo* target engagement, however methods to do this for reversible inhibitors are still lacking.  
*Kath et al., Chem. Commun. 55, 9241-9250 (2019).*
8. The need to generate –ome suffixes for a particular research field can result in unpronounceable terms, which provide no clear benefit.  
*Maione et al., Pain. 154, S87–S93, (2013).*
9. Academic medicinal chemistry should focus on identifying new chemotypes for drug targets with no or little chemical matter available.
10. When assessing a drug candidate's selectivity, an often applied principle is: what the eye doesn't see, the heart doesn't grieve over.
11. Chemists have an important duty towards their biology peers to discourage them from using aspecific and pan-interfering inhibitors in their experiments.
12. Similar to pharmaceuticals, chemicals in consumer products should be tested for short- and long-term toxicity *before* market entry.
13. Never trust an organic chemist who can't cook.  
*Derek Lowe*