



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Allosteric Modulation of 'Reproductive' GPCRs : a case for the GnRH and LH receptors**

Heitman, L.H.

### **Citation**

Heitman, L. H. (2009, April 22). *Allosteric Modulation of 'Reproductive' GPCRs : a case for the GnRH and LH receptors*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/13748>

Version: Corrected 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/1887/13748>

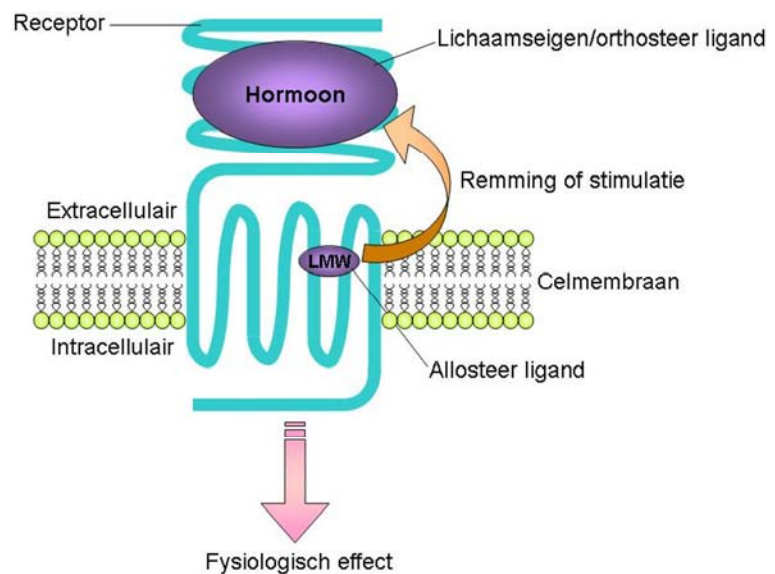
**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

---

**SAMENVATTING VOOR EEN LEEK**

De afgelopen vier jaar is het onderzoek uitgevoerd dat in dit proefschrift beschreven staat. Het doel van dit onderzoek was een nieuwe therapie te vinden voor ziektes/aandoeningen op het gebied van vruchtbaarheid/voortplanting, maar ook voor bepaalde kankersoorten. In de huidige therapieën worden meestal de lichaamseigen stoffen, hormonen, als geneesmiddel gebruikt, bijvoorbeeld bij IVF behandelingen. Deze stoffen zijn grote eiwitten en moeten daarom via een injectie direct in de bloedbaan gebracht worden, omdat ze anders in de maag zouden worden afgebroken door het maagzuur. Het zou dus erg interessant zijn om stoffen te ontwikkelen die als geneesmiddel oraal (via een tablet) toegediend kunnen worden. Dit zal een aanzienlijke verbetering zijn voor patiënten.

Het menselijke lichaam is opgebouwd uit cellen. De inhoud van een cel wordt omgeven door een celmembraan. In dit celmembraan zitten verschillende eiwitten, waaronder receptoren ('ontvangers'). De functie van een receptor is het ontvangen en doorgeven van een signaal van buiten de cel naar binnen. Op het moment dat een specifieke stof (het ligand) aan de receptor bindt, wordt een cellulaire respons op gang gebracht. Deze heeft een fysiologisch effect tot gevolg, zoals celdeling (zie figuur). Een receptor kan geactiveerd worden door een lichaamseigen ligand of door een ontworpen ligand, een geneesmiddel. De plaats waar deze stoffen binden wordt ook wel de orthostere plaats genoemd. Het is echter ook mogelijk dat er liganden op een andere plaats in de receptor binden. Deze wordt de allosterische bindingsplaats genoemd (afgeleid van de Griekse woorden 'allos' en 'stereos' = andere ruimte). Een allosterische ligand kan vanaf deze plaats het orthostere ligand positief of negatief beïnvloeden, ook wel allosterische modulatie genoemd. Hierdoor treedt er een stimulatie of een remming van het fysiologische effect op, wat gewenst zou kunnen zijn bij een bepaald ziektebeeld.



Voor dit proefschrift is onderzoek gedaan naar allosterische modulatie van de gonadotrofine-releasing-hormoon (GnRH) receptor en de luteïniserend hormoon (LH) receptor. De lichaamseigen liganden die aangrijpen op deze receptoren zijn GnRH en LH, zoals de receptornaam al doet vermoeden. Deze liganden zijn grote peptiden of eiwitten (hormonen), die een belangrijke rol spelen in vruchtbaarheid en voortplanting, maar ook bij bepaalde ziektes zoals prostaatkanker. Eén van de voordelen van allosterische modulatie van deze receptoren is dat allosterische liganden zo ontworpen kunnen worden, dat ze klein zijn en daarom als geneesmiddel oraal (via een tablet) toegediend kunnen worden. De GnRH en LH receptoren behoren tot de familie van aan G eiwitten gekoppelde receptoren (GPCRs), waarbij het G eiwit verantwoordelijk is voor het verder doorgeven van het signaal. Daarom worden ze ook wel ‘reproductieve’ GPCRs genoemd. GPCRs worden gekenmerkt door zeven aan elkaar verbonden ketens ( $\alpha$ -helixen) die door het celmembraan steken (zie figuur). In het geval van de LH receptor bevindt de orthostere bindingsplaats (extracellulair) zich duidelijk op een andere locatie dan de allosterische bindingsplaats (tussen de  $\alpha$ -helixen). Voor de GnRH receptor is dit minder duidelijk, want beide bindingsplaatsen bevinden zich tussen de  $\alpha$ -helixen.

Aan het begin van dit project waren er nog geen allosterische modulators beschreven voor de GnRH en LH receptor. De bevindingen van het onderzoek beschreven in dit proefschrift bewijzen dat beide receptoren allosteer gemoduleerd kunnen worden door kleine liganden. Het is zelfs voor beide receptoren aangetoond dat er niet één, maar twee allosterische bindingsplaatsen zijn (naast de orthostere plaats). Deze bieden de mogelijkheid om door kleine liganden, die oraal toegediend kunnen worden, bezet te worden en zo het lichaamseigen ligand naar wens (positief of negatief) te moduleren. In de toekomst zou het mogelijk kunnen zijn, dat patiënten die bijvoorbeeld IVF behandelingen ondergaan behandeld worden met (genees)middelen in tabletvorm in plaats van met injecties.

