



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).

CURRICULUM VITAE

Laura Helena Heitman werd geboren op 1 april 1981 te Alphen aan den Rijn. Na het behalen van het VWO-diploma aan het Christelijk Lyceum te Alphen aan den Rijn in 1999, werd in september van dat jaar begonnen met de studie Bio-Farmaceutische Wetenschappen aan de Universiteit Leiden. In maart 2001 behaalde zij het propedeutisch examen, gevolgd door het doctoraal examen in oktober 2004. Tijdens haar eerste stage van september 2002 tot en met juni 2003 op de afdeling Farmacochemie van het Leiden/Amsterdam Center for Drug Research (LACDR) heeft zij onder begeleiding van Dr. J. Brussee gewerkt aan “Synthesis and Biological Evaluation of Fluorescent Agonists for the Adenosine A₁ Receptor”. Van september 2003 tot en met januari 2004 werd tijdens een tweede stage bij deze afdeling gewerkt aan “Pharmacology of the Adenosine A₁ Receptor – a New Partial Agonist” onder begeleiding van Prof. Dr. A.P. IJzerman. Aansluitend heeft zij een stage in het buitenland gedaan bij de vakgroep Biological and Pharmaceutical Chemistry van The School of Pharmacy (Londen, UK). Hier heeft zij 6 maanden gewerkt aan “Pharmacology of the NMDA Receptor Subtypes and Their Associated Proteins” onder begeleiding van Prof. Dr. F. A. Stephenson.

Vanaf oktober 2004 tot en met september 2008 werd als Assistent in Opleiding het in dit proefschrift beschreven onderzoek uitgevoerd bij de vakgroep Farmacochemie (LACDR) onder begeleiding van Prof. Dr. A.P. IJzerman en in samenwerking met Schering-Plough (Oss, NL) als onderdeel van het Top Institute Pharma (TI Pharma) consortium. Delen van haar onderzoek werden op een poster, dan wel mondeling gepresenteerd op verschillende (inter)nationale symposia en congressen. In 2008 ontving zij twee keer de eerste prijs voor een mondeling presentatie getiteld: “False Positives in a Reporter Gene Assay: Identification and Synthesis of Competitive Inhibitors of Firefly Luciferase” op het LACDR Spring symposium en de FIGON Dutch Medicines Days. Tevens ontving zij de eerste prijs voor de poster getiteld: “One Receptor, Three Binding Sites - A Case for the GnRH Receptor” tijdens de bijeenkomst van de Koninklijke Nederlandse Chemie Vereniging (KNCV) in 2008 te Lunteren.

Sinds oktober 2008 was zij werkzaam als postdoc gevolgd door een tenure track-positie sinds januari 2009 bij dezelfde vakgroep. Hier zal zij zich voornamelijk gaan bezig houden met onderzoek naar “Receptor Residence-Time of Ligands”.

CURRICULUM VITAE

Laura Helena Heitman was born on April 1st 1981 in Alphen aan den Rijn. After graduating from secondary school at the “Christelijk Lyceum” in Alphen aan den Rijn in 1999, she started studying Bio-Pharmaceutical Sciences at Leiden University. In March 2001, she passed the propaedeutic exam, followed by the Masters degree in October 2004. From September 2002 until June 2003, she did an internship involving “Synthesis and Biological Evaluation of Fluorescent Agonists for the Adenosine A₁ Receptor” at the division of Medicinal Chemistry of the Leiden/Amsterdam Centre for Drug Research (LACDR) under the supervision of Dr. J. Brussee. A second internship was performed at this division from September 2003 until January 2004 involving “Pharmacology of the Adenosine A₁ Receptor – a New Partial Agonist” under the supervision of Prof. Dr. A. P. IJzerman. Subsequently, a third internship was performed at the division of Biological and Pharmaceutical Chemistry van The School of Pharmacy (London, UK), where she worked for six months on the “Pharmacology of the NMDA Receptor Subtypes and Their Associated Proteins” under the supervision of Prof. Dr. F. A. Stephenson.

From October 2004 until September 2008, she was employed as a PhD student at the division of Medicinal Chemistry of the LACDR under supervision of Prof. Dr. A. P. IJzerman and in collaboration with Schering Plough (Oss, NL) as part of the Top Institute Pharma (TI Pharma) consortium. During her PhD, she presented her research at several (inter)national symposia and congresses. In 2008 she received two first prizes for an oral communication entitled: “False Positives in a Reporter Gene Assay: Identification and Synthesis of Competitive Inhibitors of Firefly Luciferase” at the LACDR Spring symposium and the FIGON Dutch Medicines Days. In addition, she received the first prize for the poster entitled: “One Receptor, Three Binding Sites - A Case for the GnRH Receptor” at the meeting of the Royal Dutch Chemistry Society (KNCV) in 2008 in Lunteren.

Since October 2008 was employed as a PostDoc followed by a tenure track-position since January 2009 at the same division. She will mainly be working on “Receptor Residence-Time of Ligands”.

LIST OF PUBLICATIONS

Heitman LH, Ye K, Brussee J, IJzerman AP. Identification of a second allosteric site at the human luteinizing hormone receptor that recognizes both low molecular weight allosteric enhancers and inhibitors. *Manuscript in preparation*

Heitman LH, Narlawar R, De Vries H, Willemsen MN, Wolfram D, Brussee J, IJzerman AP. Substituted terphenyl compounds as the first class of low molecular weight allosteric inhibitors of the luteinizing hormone receptor. *J Med Chem*, in press

Heitman LH, Göblyös A, Zweemer AM, Bakker R, Mulder-Krieger T, Van Veldhoven JP, de Vries H, Brussee J, IJzerman AP. A series of 2,4-disubstituted quinolines as a new class of allosteric enhancers of the adenosine A₃ receptor. *J Med Chem*, 2009, 52, 926-931

Heitman LH, Van Veldhoven JPD, Zweemer AM, Ye K, Brussee J, IJzerman AP. False positives in a reporter gene assay: Identification and synthesis of substituted N-pyridin-2-yl-benzamides as competitive inhibitors of firefly luciferase. *J Med Chem*, 2008, 51, 4724-4729

Heitman LH, IJzerman AP. G protein-coupled receptors of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis: A case for GnRH, LH, FSH, and GPR54 receptor ligands. *Med Res Rev*, 2008, 28, 975-1011

Heitman LH, Ye K, Oosterom J, IJzerman AP. Amiloride derivatives and a non-peptidic antagonist bind at two distinct allosteric sites in the human gonadotropin-releasing hormone receptor. *Mol Pharmacol*, 2008, 73, 1808-1815

Bonger KM, van den Berg RJ, Knijnenburg, AD, Heitman LH, IJzerman AP, Oosterom J, Timmers CM, Overkleeft HS, van der Marel GA. Synthesis and evaluation of homodimeric GnRHR antagonists having a rigid bis-propargylated benzene core. *Bioorg Med Chem*, 2008, 16, 3744-3758

Heitman LH, Oosterom J, Bongers KM, Timmers CM, Wiegerinck PHG, IJzerman AP. [³H]Org 43553, the first low molecular weight agonistic and allosteric radioligand for the human luteinizing hormone receptor. *Mol Pharmacol*, 2008, 73, 518-524

Bongers KM, van den Berg RJ, Heitman LH, IJzerman AP, Oosterom J, Timmers CM, Overkleeft HS, van der Marel GA. Synthesis and evaluation of homo-bivalent GnRHR ligands. *Bioorg Med Chem*, 2007, 15, 4841-4856

Heitman LH, Mulder-Krieger T, Spanjersberg RF, von Frijtag Drabbe Künzel JK, Dalpiaz A, IJzerman AP. Allosteric modulation, thermodynamics and binding to wild-type and mutant (T277A) adenosine A₁ receptors of LUF5831, a novel nonadenosine-like agonist. *Br J Pharmacol*, 2006, 147, 533-541

Van den Nieuwendijk AMCH, Pietra D, Heitman L, Göblyös A, IJzerman AP. Synthesis and biological evaluation of 2,3,5-substituted [1,2,4]thiadiazoles as allosteric modulators of adenosine receptors. *J Med Chem*, 2004, 47, 663-672

DANKWOORD

Het is eigenlijk vreemd dat (nadat je al een heel proefschrift hebt kunnen schrijven) het vullen van juist dit hoofdstuk het moeilijkste blijkt te zijn. Toch wil ik deze laatste bladzijde van mijn proefschrift graag gebruiken om een aantal mensen te bedanken, die elk op hun eigen wijze een steentje hebben bijgedragen aan de totstandkoming van dit boekwerk.

Allereerst wil ik graag de hele vakgroep bedanken voor de gezelligheid in de afgelopen jaren, tijdens onze (beroemde/beruchte) koffiepauzes, (VTBTBRL-)uitjes, sinterklaasvieringen, labweekenden en kookfestijnen. Ik vind het een bijzonder prettig vooruitzicht om de komende jaren ook nog deel uit te maken van deze vakgroep! Er is ook een aantal collega's die ik hier graag bij naam wil noemen. Hans, bedankt voor al die jaren waarin je mij hebt begeleid, geadviseerd, aangehoord, maar natuurlijk ook voor de gezelligheid tijdens het boodschappen doen en bij de labweekenden en congressen. Margot, ik heb jou altijd gezien als een bron van informatie en inspiratie. Jouw positieve instelling en oneindige nieuwsgierigheid zijn echt een voorbeeld voor mij. Altijd stond je deur open voor het beantwoorden van vele vragen, zowel wetenschappelijk als privé. Bedankt! Thea, mijn kamergenote, bij jou kon ik altijd lekker mijn hart luchten. Ook het voorbereiden en begeleiden van het BFW-3 practicum en het organiseren van labuitjes vond ik altijd erg leuk om samen te doen. Wat zijn we een goed team! Henk, nooit verlegen om een (serius) gesprek, (wetenschappelijk) advies of mooi verhaal. Ik hoop nog vele films met jou te mogen 'recenseren'! Jaco, door jouw synthesekunsten hebben we 'false positives' om kunnen zetten in een mooi (en prijswinnend) verhaal! Wie had dat nou gedacht van een bijprojectje... Kai, I am grateful for your computational contributions. I believe that your figures have aided in the acceptance of our papers. I promise that I will try to improve my understanding of simulations and modeling in the near future.

What started as the three PhD-students that would work on a 'Leiden-Organon'-project, developed into a friendship. Kimberly and Virginie (Kim and V.), thank you for all those times at 'Einstein' with the usual glasses of rose-wine and saté!

Bij dezen wil ik ook alle collega's bij Organon (nu Schering-Plough) bedanken die hebben bijgedragen aan dit project. Een paar mensen wil ik graag even apart noemen. Allereerst Julia, ik ben ervan overtuigd dat zonder jou de samenwerking niet zo vloeiend was verlopen! Je hebt je geweldig ingezet om verschillende dingen voor elkaar te krijgen. Na vele

emails, telefoontjes en vergaderingen volgden er verschillende publicaties en dit proefschrift. Bedankt hiervoor! Guido, bedankt voor je input bij meerdere vergaderingen en het kritisch lezen (en goedkeuren) van al mijn manuscripten. Peter, het is eigenlijk vreemd dat we elkaar tijdens mijn onderzoeksperiode niet ontmoet hebben. Dit heeft gelukkig nooit het versturen van een nieuwe batch [^3H]Org in de weg gestaan. Marco, bedankt voor alle (koude) Org-stoffen die je voor me hebt uitgezocht. Het is eigenlijk jammer, dat de serie van 50 verbindingen niet tot een hoofdstuk in dit proefschrift hebben geleid. Maurice, jij hebt me tijdens een korte ‘stage’ bekend gemaakt met de luciferase assays. De opmerking ‘die cellen liggen dood in hun bakkie’ (uitspraak: op z’n Brabants natuurlijk) zal ik nooit vergeten!

Ook mijn stagestudenten wil ik graag bedanken; Justin, Dieter, Milou en Annelien. Ik vind het echt heel bijzonder dat al het werk dat jullie hebben gedaan, heeft geleid tot (of geholpen met) meerdere publicaties. Ik vond het leuk (en leerzaam) om jullie te mogen begeleiden en (proberen te) enthousiasmeren voor dit mooie vak!! In het speciaal wil ik nog even Annelien noemen, want jij hebt zelfs twee stages bij mij gelopen. Ik vond het ontzettend leuk om met jou samen te werken en ik weet zeker dat je een goede AIO zal kunnen zijn!

Natuurlijk wil ik ook graag de mensen bedanken die mijn promotietijd van iets verder af meegemaakt hebben. Mijn vrienden, bedankt voor de nodige ontspanning in de vorm van sportuurtjes, filmavondjes, sinterklaasfeestjes, etc. In het speciaal wil ik hier even ‘mijn buurvrouw’ Lisette en ‘mede-sportfanaat’ Valentina noemen. Ik vind het daarom heel fijn dat jullie op 22 april mijn paranimfen willen zijn om mij (mentaal) te ondersteunen. Eindelijk is er de gelegenheid om het thuisfront iets meer te betrekken bij mijn promotieonderzoek dan anders. Mijn familie en dan vooral mijn ouders en oma, bedankt dat jullie mij altijd (trots) gesteund hebben tijdens mijn studie en promotietijd. Het resultaat mag er wezen (al zeg ik het zelf)! Tenslotte, natuurlijk Ron, wat is farmacochemie toch mooi...