

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/83257> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Wel, T. van der

**Title:** Chemical genetic approaches for target validation

**Issue Date:** 2020-01-22

## Stellingen behorende bij het proefschrift

### Chemical genetic strategies for target validation

1. Het feit dat slechts <5% van het kinoom wordt benut als primair target van huidige FDA-goedgekeurde kinaseremmers is ten dele te wijten aan een gebrek aan beschikbare tools voor preklinische targetvalidatie.  
*Dit proefschrift, hoofdstuk 2; Roskoski, R. (2019). Pharmacol. Res. 144, 19–50.*
2. Selectiviteit en brede toepasbaarheid van chemisch-genetische, covalente probes staan haaks op elkaar.  
*Dit proefschrift, hoofdstuk 2.*
3. Routinematige toepassing van CRISPR/Cas9-gemedieerde mutagenese in chemisch-biologisch onderzoek wordt in de weg gestaan door de hoge variabiliteit in efficiëntie hiervan in verschillende cellijnen.  
*Dit proefschrift, hoofdstuk 3; F. Chen et al. (2011) Nat. Methods 8, 753-755.*
4. Target devalidatie en het publiceren van deze resultaten verdient meer erkenning.  
*Dit proefschrift, hoofdstuk 3; A. Lin et al. (2017) Elife 6.*
5. Activity-based protein profiling zou altijd samen met orthogonale substraat-gebaseerde assays uitgevoerd moeten worden, omdat de irreversibele 'suicide'-binding van een probe wezenlijk kan verschillen van de reversibele katalytische omzetting van een substraat.  
*Dit proefschrift, hoofdstukken 5, 6 & 7.*
6. De chemisch-genetische technologie van covalente complementariteit is reeds toegepast op de meest voor de hand liggende eiwitklassen.  
*K. Islam (2015) ACS. Chem. Biol. 10, 343-363.*
7. Voor het ontwerp van covalente kinaseremmers is voldoende eiwitstructuurinformatie bekend, maar het schort nog aan methodes die de reactiviteit van mogelijk nucleofiele aminozuurresiduen in de actieve site kunnen meten of voorspellen.  
*Z. Zhao et al. (2017) J. Med. Chem. 60, 2879-2889.*
8. De meeste doorbraken in wetenschappelijk onderzoek worden niet bereikt door gevestigde protocollen te volgen, maar juist door daarvan af te wijken.
9. Het centraliseren van de aanschaf van biologische reagentia zorgt voor winst aan efficiëntie en kostenbeperking, maar levert de besteller wel een reputatie op van 'big spender'.
10. Een cursus experimentele statistiek met nadruk op keuze voor statistische tests en gebruik van replica's zou een verplichting moeten zijn voor iedere startende onderzoeker in de chemische biologie.  
*S.E. Lazic et al. (2018) PLoS Biol. 16(4) : e2005282.*
11. Een bioloog met kennis van chemie is minstens zo waardevol als een chemicus met kennis van biologie.

## Propositions accompanying the thesis

### Chemical genetic strategies for target validation

1. The fact that merely <5% of the kinome is utilized as primary target of current FDA-approved kinase inhibitors is partly due to a lack of available tools for preclinical target validation.  
*This thesis, chapter 2; Roskoski, R. (2019). Pharmacol. Res. 144, 19–50.*
2. Selectivity and broad applicability of chemical genetic, covalent probes are mutually exclusive.  
*This thesis, chapter 2.*
3. Routine application of CRISPR/Cas9-mediated mutagenesis in chemical biology research is hampered by the high variability in efficiency among different cell lines.  
*This thesis, chapter 3; F. Chen et al. (2011) Nat. Methods 8, 753-755.*
4. Target devalidation and publication of these results deserves more recognition.  
*This thesis, chapter 3; A. Lin et al. (2017) Elife 6.*
5. Activity-based protein profiling should always be performed in conjunction with orthogonal substrate-based assays, since the irreversible, 'suicide' binding of a probe can differ substantially from the reversible, catalytic conversion of a substrate.  
*This thesis, chapters 5, 6 & 7.*
6. The chemical genetic technology of covalent complementarity has thus far mainly been applied to the most obvious protein classes.  
*K. Islam (2015) ACS. Chem. Biol. 10, 343-363.*
7. There is sufficient structural information of kinases available for the design of covalent inhibitors, but there is a lack of methods to measure or predict the reactivity of potential nucleophilic amino acid residues in the active site.  
*Z. Zhao et al. (2017) J. Med. Chem. 60, 2879-2889.*
8. Most breakthroughs in scientific research are not achieved by following established protocols, but rather by deviating from these.
9. Centralizing the purchase of biological reagents ensures efficiency and cost reduction, but gives the buyer a reputation of 'big spender'.
10. A course in experimental statistics with emphasis on the choice of statistical tests and use of replicates should be compulsory for every starting chemical biology researcher.  
*S.E. Lazic et al. (2018) PLoS Biol. 16(4) : e2005282.*
11. A biologist with knowledge of chemistry is at least as valuable as a chemist with knowledge of biology.