

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

List of publications

Identification of α,β -hydrolase domain containing protein 6 as a diacylglycerol lipase in Neuro-2a cells

A.C.M. van Esbroeck*, V. Kantae*, X. Di, [T. van der Wel](#), H. den Dulk, A.F. Stevens, S. Singh, A.T. Bakker, B.I. Florea, N. Stella, H.S. Overkleeft, T. Hankemeier & M. van der Stelt.
Front. Mol. Neurosci. 12, 286 (2019)

Chiral disubstituted piperidiny ureas: a class of dual diacylglycerol lipase- α and ABHD6 inhibitors

H. Deng, [T. van der Wel](#), R.J.B.H.N. van den Berg, A.M.C.H. van den Nieuwendijk, F.J. Janssen, M.P. Baggelaar, H.S. Overkleeft & M. van der Stelt,
Med. Chem. Commun. 1–7 (2017).

Activity-based protein profiling reveals off-target proteins of the FAAH inhibitor BIA 10-2474

A.C.M. van Esbroeck*, A.P.A. Janssen*, A.B. Cognetta, D. Ogasawara, G. Shpak, M. van der Kroeg, V. Kantae, M.P. Baggelaar, F.M.S. de Vrij, H. Deng, M. Allarà, F. Fezza, Z. Lin, [T. van der Wel](#), M. Soethoudt, E.D. Mock, H. den Dulk, I.L. Baak, B.I. Florea, G. Hendriks, L. De Petrocellis, H.S. Overkleeft, T. Hankemeier, C.I. De Zeeuw, V. Di Marzo, M. Maccarrone, B.F. Cravatt, S.A. Kushner & M. van der Stelt.
Science 356, 1084–1087 (2017).

Triazole Ureas Act as Diacylglycerol Lipase Inhibitors and Prevent Fasting-Induced Refeeding

H. Deng, S. Kooijman, A.M.C.H. van den Nieuwendijk, D. Ogasawara, [T. van der Wel](#), F. van Dalen, M.P. Baggelaar, F.J. Janssen, R.J.B.H.N. van den Berg, H. den Dulk, B.F. Cravatt, H.S. Overkleeft, P.C.N. Rensen & M. van der Stelt.
J. Med. Chem. 60, 428–440 (2017).

Rapid and profound rewiring of brain lipid signaling networks by acute diacylglycerol lipase inhibition

D. Ogasawara*, H. Deng*, A. Viader, M.P. Baggelaar, A. Breman, H. den Dulk, A.M.C.H. van den Nieuwendijk, M. Soethoudt, [T. van der Wel](#), J. Zhou, H.S. Overkleeft, M. Sanchez-Alavez, S. Mori, W. Nguyen, B. Conti, X. Liu, Y. Chen, Q. Liu, B.F. Cravatt & M. van der Stelt.
Proc. Natl. Acad. Sci. 113, 26–33 (2016).

Triazole DAGL α inhibitors

B.F. Cravatt, D. Ogasawara, A. Viader, H. Deng, [T. van der Wel](#) & M. van der Stelt.
US Patent Application US20180344729A1. Priority date 2 December 2015. Filing date 2 December 2016.

A natural substrate-based fluorescence assay for inhibitor screening on diacylglycerol lipase α

[T. van der Wel](#), F.J. Janssen, M.P. Baggelaar, H. Deng, H. den Dulk, H.S. Overkleeft & M. van der Stelt.
J. Lipid Res. 56, 927–935 (2015).

Highly Selective, Reversible Inhibitor Identified by Comparative Chemoproteomics Modulates Diacylglycerol Lipase Activity in Neurons

M.P. Baggelaar, P.J.P. Chameau, V. Kantae, J. Hummel, K.L. Hsu, F.J. Janssen, T. van der Wel, M. Soethoudt, H. Deng, H. den Dulk, M. Allarà, B.I. Florea, V. Di Marzo, W.J. Wadman, C.G. Kruse, H.S. Overkleeft, T. Hankemeier, T.R. Werkman, B.F. Cravatt & M. van der Stelt.
J. Am. Chem. Soc. 137, 8851–8857 (2015).

Discovery of glycine sulfonamides as dual inhibitors of sn-1-diacylglycerol lipase α and α/β -hydrolase domain 6

F.J. Janssen, H. Deng, M.P. Baggelaar, M. Allarà, T. van der Wel, H. den Dulk, A. Ligresti, A.C.M. van Esbroeck, R. McGuire, V. Di Marzo, H.S. Overkleeft & M. van der Stelt.
J. Med. Chem. 57, 6610–6622 (2014).

Chemical genetics strategy to profile kinase target engagement reveals role of FES in neutrophil phagocytosis via SYK activation

T. van der Wel, R. Hilhorst, H. den Dulk, T. van den Hooven, N.M. Prins, J.A.P.M. Wijnakker, B.I. Florea, E.B. Lenselink, G.J.P. van Westen, R. Ruijtenbeek, H.S. Overkleeft, A. Kaptein, T. Barf & M. van der Stelt.
Manuscript submitted.

Towards a chemical genetic strategy for subtype-selective inhibition of diacylglycerol lipase alpha

T. van der Wel, T.J. Wendel, F. Mohr, H. den Dulk & M. van der Stelt.
Manuscript in preparation.

Discovery of an *in vivo* active NAPE-PLD inhibitor that reduces brain anandamide levels and pain behavior

E.D. Mock, M. Mustafa, R. Cinar, V. Kantae, X. Di, Z.V. Varga, J. Palocz, G. Donvito, A.C.M. van Esbroeck, A.M.F. van der Gracht, I. Kotsogianni, J.K. Park, A. Martella, T. van der Wel, M. Soethoudt, M. Jiang, T.J. Wendel, A.P.A. Janssen, A. Bakker, B.I. Florea, J. Wat, H. van den Hurk, M. Wittwer, U. Grether, M.W. Buczynski, C.A.A. van Boeckel, T. Hankemeier, P. Pacher, A.H. Lichtman & M. van der Stelt.
Manuscript submitted.

Highly Specific, Fluorescent Cannabinoid Type 2 Receptor Probes Enable Applications in Microscopy, Flow Cytometry and FRET-based Binding Assays

R. Sarott, M. Westphal, P. Pfaff, C. Korn, D. Sykes, T. Gazzì, B. Brennecke, K. Atz, M. Weise, Y. Mostinski, P. Hompluem, T. Miljus, N. Roth, H. Asmelash, M. Vong, J. Piovesan, W. Guba, A. Rufer, E. Kuszniir, S. Huber, C. Raposo, E. Zirwes, A. Osterwald, A. Pavlovic, S. Moes, J. Beck, I. Benito-Cuesta, T. Grande, A. Yeliseev, F. Drawnel, G. Widmer, D. Holzer, T. van der Wel, H. Mandhair, Y. Saroz, N. Grimsey, C. Yuan, W. Drobyski, M. Honer, J. Fingerle, K. Gawrisch, J. Romero, C. Hillard, Z. Varga, M. van der Stelt, P. Pacher, J. Gertsch, P. McCormick, C. Ullmer, S. Oddi, M. Maccarrone, D. Veprintsev, M. Nazare, U. Grether & E. Moran Carreira.
Manuscript submitted.

Drug Derived Fluorescent Probes for the Specific Visualization of Cannabinoid Type 2 Receptor - A Toolbox Approach

T. Gazzì, B. Brennecke, K. Atz, C. Korn, D. Sykes, R. Sarott, M. Westphal, P. Pfaff, M. Weise, Y. Mostinski, B. Horare, T. Miljuš, M. Mexi, W. Guba, A. Alker, A. Rufer, E. Kuszniir, S. Huber, C. Raposo, E. Zirwes, A. Osterwald, A. Pavlovic, S. Moes, J. Beck, I. Benito-Cuesta, T. Grande, F. Drawnel, G. Widmer, D. Holzer, T. van der Wel, H. Mandhair, Y. Saroz, N. Grimsey, M. Honer, J. Fingerle, K. Gawrisch, J. Romero, C. Hillard, P. McCormick, Z. Varga, M. van der Stelt, P. Pacher, J. Gertsch, C. Ullmer, S. Oddi, M. Maccarrone, D. Veprintsev, E. Carreira, U. Grether, M. Nazaré.

Manuscript submitted.

Chemical proteomics enables cellular selectivity profiling of clinical FLT3 inhibitors

S.H. Grimm, E.J. van Rooden, R. Wijdeven, L. de Paus, H. You, M. Quik, T. van der Wel, E.D. Mock, H.S. Overkleef, J. Neefjes & M. van der Stelt.

Manuscript in preparation.

Development of a fluorescent probe reveals the mitochondrial localization of monoacylglycerol lipase in breast cancer cells

H. Deng, M. Jiang, A.C.M. van Esbroeck, A.C.P. Zottola, T. van der Wel, D.M. van Elsland, H.M.N. Klaassen, S. Eshuis, H. den Dulk, Z. Varga, R.J.B.H.N. van den Berg, G. Marsicano, P. Pacher, S.I. van Kasteren, S.E. Le Dévédec & M. van der Stelt.

Manuscript in preparation.

Discovery and optimization of PLAAT2 α -ketoamide inhibitors that reduce *N*-acylethanolamine production

J. Zhou*, E.D. Mock*, K. Al Ayed, V. Kantae, X. Di, L. Burggraaff, A.F. Stevens, A. Martella, F. Mohr, M. Jiang, T. van der Wel, T.J. Wendel, T. Ofman, Y. Tran, N. de Koster, G. van Westen, T. Hankemeier & M. van der Stelt.

Manuscript in preparation.

* Authors contributed equally.

Curriculum Vitae

Tom van der Wel was born on May 6th, 1991 in Delft, The Netherlands. He obtained his high school diploma (VWO) from the Interconfessionele Scholengemeenschap Westland (ISW) in 's-Gravenzande in 2009. The same year, he started a bachelor study in Life Science and Technology, a shared program between the TU Delft and Leiden University. After a minor in organic chemistry in Leiden, he performed a research internship titled '*A tetrahedral boron catalyst for the aldol reaction*' in the Biocatalysis & Organic Chemistry group at TU Delft. The bachelor degree was obtained in 2012.

He subsequently started the master program Chemistry with specialization 'Design and Synthesis' at Leiden University later that year. In this period, Tom performed a research internship on '*Development and application of natural substrate-based assays for endocannabinoid hydrolases*' in the group of Bio-organic Synthesis at Leiden University. During this internship, he set up biochemical assays for various hydrolases of the endocannabinoid system and applied these in the process of inhibitor hit optimization. The corresponding thesis was nominated for the KNCV Golden Master Award 2014 and resulted in a first author publication. Tom obtained his master's degree *summa cum laude* in 2014.

In October 2014, he started his doctoral studies in the Bio-organic Synthesis group under supervision of prof. dr. M. van der Stelt and prof. dr. H.S. Overkleeft. A year later, part of this group transitioned into the new Molecular Physiology group, headed by prof. dr. M. van der Stelt. The research described in this thesis was performed in collaboration with dr. A. Kaptein and dr. T. Barf of Covalution Biosciences. NWO and Topsector Chemistry (TKI-project 'OncoDrugs') are kindly acknowledged for financial support.

Parts of the research described in this thesis were presented on posters at various (inter)national conferences, including CHAINS (Veldhoven 2014 and 2016), the Reedijk symposium (Leiden 2015 and 2018), International Cannabinoid Research Society's conference (Leiden 2018), ABPP conference (Leuven 2019), and EMBO Chemical Biology (Heidelberg 2018), of which the latter was awarded a poster prize. Oral presentations were held at CHAINS (Veldhoven 2017), the ABPP conference (Oxford 2018) and most recently at the FIGON Dutch Medicine Days (Leiden 2019), which was granted the best oral presentation award by the KNCV Division Medicinal Chemistry. In addition, Tom was selected to present his work as delegate for the Netherlands during the Young Medicinal Chemist Symposium (EFMC-YMCS 2020) in Basel, Switzerland.

Dankwoord

De multidisciplinariteit van chemisch-biologisch onderzoek is iets wat mij vanaf dag één al aansprak en het samenwerken met mensen uit verschillende disciplines is hier onlosmakelijk mee verbonden. Het is overduidelijk dat behalve ikzelf ook vele anderen een bijdrage aan dit proefschrift hebben geleverd.

In de eerste plaats mijn beide promotores, *Mario van der Stelt* en *Hermen Overkleeft*. *Mario*, al vanaf de eerste dag dat ik in de groep binnenkwam (toen nog als masterstudent), heb ik me op mijn plek gevoeld. Bedankt voor de prettige begeleiding, het delen van kennis, de motiverende woorden en de vrijheid om eigen ideeën na te jagen. *Hermen*, tijdens jouw colleges werd mijn interesse in de chemische biologie gewekt. Bedankt voor je bijdrage tijdens het promotietraject en nadien bij het vinden van een nieuwe uitdaging.

De collega's van de groep 'moleculaire fysiologie' hebben de afgelopen jaren bijgedragen aan een aangename sfeer op de werkvloer, tijdens de koffiepauzes en bij feestjes. *Alexander, Anthe, Berend, Bing, Elliot, Floor, Hedwich, Kim, Laura, Na, Rob, Sebastiaan, Verena* en *Wouter*: thank you all for the great atmosphere, your help and useful discussions. *Mirjam, Tyrza, Thomas* en *Nina*: ook jullie bedankt voor de gezelligheid tijdens het pipetteren en met de lunch. Bepaalde delen van mijn werk bouwen verder op de fundamenteën die voorgangers hebben gelegd. I also want to acknowledge former colleagues for this: *Freek, Marc, Hui, Marjolein, Eva, Sebastian, Andrea* and *Juan. Florian, Ming, Timo*: I'm very grateful for your help with (re)synthesis of some of the compounds in this thesis. En natuurlijk *Hans den Dulk*: ik ben heel dankbaar voor je hulp, je ideeën en het delen van je jarenlange ervaring.

De afgelopen jaren heb ik een groot aantal studenten mogen begeleiden. *Sanne, Timo, Alessandro, Bart, Jessica, Nienke, Paulien, Mandy, Rick, Tim, Glenn* and *Joost*: thank you for your effort. Some of you are likely to find parts of your work back in this thesis; in many other cases your projects were continued by other group members and some of these are still ongoing.

Tijdens mijn projecten heb ik tevens mogen samenwerken met vele personen buiten de eigen onderzoeksgroep. Het werk dat het grootste gedeelte van dit proefschrift in beslag neemt, is uitgevoerd in samenwerking met (copromotor) *Tjeerd Barf* en *Allard Kaptein* van Covalution Biosciences. Bedankt voor jullie ideeën en suggesties de afgelopen jaren. Tevens wil ik de mensen van PamGene hartelijk bedanken. *Riet Hilhorst, Tim van den Hooven* en *Rob Ruijtenbeek*, jullie bijdrage heeft ervoor gezorgd dat we concrete aangrijpingspunten vonden om het kinaseproject mee te vervolgen. Bedankt voor jullie enthousiasme en de prettige en efficiënte samenwerking. *Tsang-Wai Lam, Helma Rutjes* en *Stan van Boeckel* van Pivot Park Oss: veel dank voor de optimalisatie en uitvoering van de high-throughput screen en de verdere selectie van hits. *Bobby* en *Hans van den Elst*: bedankt voor de technische ondersteuning. *Rolf, Marco, Marri, Martijn* en *Daphne*: het was

erg fijn af en toe naar beneden te kunnen lopen om gebruik te maken van jullie expertise of apparatuur. *Geri Moolenaar* en *Nora Goosen*, dank voor jullie hulp bij één van de allereerste stappen van het kinaseproject: de eiwitexpressie en –zuiveringen. *Bart Lenselink* en *Gerard van Westen*, bedankt voor jullie bijdrage op het vlak van de computationele chemie. *Mónica Varela*, I greatly appreciate your time and efforts with the zebrafish experiments. It is a pity we could not make it work in the limited amount of time we had. *Ruud Wijdeven*, onze experimenten samen hebben helaas niet veel opgeleverd, maar desondanks waardeer ik het dat je hiervoor tijd wilde vrijmaken. Graag wil ik ook mijn waardering laten blijken voor de medewerkers van ‘de keuken’. *Hellen*, *Annelies* en *Sebastiaan*, naar mijn mening wordt soms onderschat hoeveel dingen jullie voor ons uit handen nemen, bedankt hiervoor.

Natuurlijk mogen mijn twee paranimfen in dit dankwoord niet ontbreken. *Annelot*, we zijn ooit samen gestart met onze studie, en later beide op dezelfde dag begonnen aan ons PhD-avontuur. Bedankt voor het meedenken met experimenten, het betalen van vele bekertjes kantinesoep en bovenal voor je humor en steun. *Lindsey*, wij begonnen ooit samen aan onze masterstage bij toenmalig Biosyn, en sindsdien hebben we flink wat uurtjes geklaagd, gelachen en gediscussieerd (jij op alle fronten wat luider dan ik). Ik weet zeker dat ik jullie ook na onze promotieperiode blijf zien.

Tenslotte uiteraard het thuisfront. *Pa, ma, schoonfamilie*, en bovenal *Jordy*: ook jullie hebben bijgedragen aan dit proefschrift met jullie support, interesse en de nodige afleiding. Bedankt voor dit alles!

Tom

"In biology, nothing is clear, everything is too complicated, everything is a mess, and just when you think you understand something, you peel off a layer and find deeper complications beneath. Nature is anything but simple."

— Richard Preston