

nodigt U graag uit op de openbare verdediging van het proefschrift van

## Jolien De Neve

ter behaling van de graad van Doctor in de wetenschappen

Titel van het proefschrift:

**G protein signaling-biased  $\mu$ -opioid receptor agonists and their incorporation in multitarget ligands containing non-opioid pharmacophores for improved pain therapy**

Promotor:

**Prof. Dr. Steven Ballet**

De verdediging heeft plaats op

**Woensdag 25 september 2024 om 17u in aula I.0.01**

### Samenstelling van de jury

Prof. Dr. Frank De Proft (VUB, voorzitter)

Prof. Dr. Ulrich Hennecke (VUB, secretaris)

Prof. Dr. Dimitri De Bundel (VUB)

Prof. Dr. Freija De Vleeschouwer (VUB)

Dr. Frédéric Simonin (Université de Strasbourg, Frankrijk)

Dr. Maud Larregola (CY Cergy Paris Université, Frankrijk)

### Curriculum vitae

Jolien De Neve (°1996) behaalde haar Master diploma in Chemie (Specialisatie organische en medicinale chemie) aan de Vrije Universiteit Brussel in 2019. Nadien startte ze haar PhD bij de onderzoeksgroep Organische Chemie met een FWO beurs. Haar onderzoek resulteerde in drie gepubliceerde, peer-reviewed, eerste auteur artikels en twee gepubliceerde peer-reviewed artikels als co-auteur. Ze presenteerde haar werk op (inter)nationale conferenties en bijeenkomsten en ontving een prijs voor haar poster presentatie tijdens het congres MOCS in Blankenberge (2019). Tijdens haar PhD begeleidde Jolien drie master en twee bachelor studenten, naast de vele practica die ze ook coördineerde.

### Abstract van het doctoraatsonderzoek

Een belangrijke uitdaging in hedendaagse geneeskunde is de ontwikkeling van veiligere pijnstillers. Matige tot ernstige pijn wordt nog steeds behandeld met de "gouden standaard" opioïden, zoals morfine en fentanyl. Desalniettemin leidt het gebruik van deze opioïden op korte en lange termijn tot bijwerkingen, zoals ademhalingsdepressie, constipatie, tolerantie, fysieke afhankelijkheid, misselijkheid en verdoving. Vooral ademhalingsdepressie ligt aan de basis van de opioïden-crisis in zowel de VS als Europa, hetgeen veel sterfgevallen veroorzaakt in deze continenten. De farmacologische werking van opioïden wordt geregeld door de opioïde receptoren, waarvan de  $\mu$ -opioïde receptor (MOP) de belangrijkste is gebleken in termen van pijnstillende werking, maar activatie van deze receptor leidt helaas ook tot de meeste bijwerkingen. In dit werk werden twee strategieën ontwikkeld om deze bijwerkingen te onderdrukken. Eén strategie bestaat uit het ontwerp van moleculen die G proteïne-biased signalisatie induceren bij MOP. Er wordt gesuggereerd dat biased MOP-agonisten bijwerkingen kunnen omzeilen. Bovendien resulteert partieel MOP agonisme ook in een gunstig bijwerkingsprofiel. In deze context werden verschillende MOP gerichte peptidomimetica met *N*-gealkyleerde en verstrakte aminozuren, ontworpen waarbij biased of partieel MOP agonisten werden aangemaakt, zoals bepaald door *in vitro* farmacologische evaluatie. Een tweede strategie is gericht op de ontwikkeling van opioïde/niet-opioïde hybriden, waarbij de niet-opioïde receptorsystemen ook betrokken zijn bij pijnsignalisatie. Deze hybriden induceren verbeterde pijnbestrijding of verminderen bijwerkingen door een additief of zelfs synergetisch effect tussen de opioïde en niet-opioïde farmacoforen. In dit werk werd de nadruk gelegd op de ontwikkeling van opioïde-neuropeptide FF en opioïde-neurotensine hybriden. Na *in vitro* en *in vivo* evaluatie van een reeks OPFF-peptiden vertoonden twee peptiden, **DP32** en **DP50**, een gunstig profiel van bijwerkingen. Belangrijk is dat de gevaarlijkste bijwerking, ademhalingsdepressie, niet werd waargenomen bij het testen van deze peptidomimetica. *In vitro* evaluatie van een nieuwe OPNT-reeks resulteerde daarentegen in veelbelovende liganden met hoge affiniteit voor MOP en de NTS2-receptor, inclusief een halfwaardetijd van meer dan 48 uur. **SBL-OPNT-13** en **-18** vertoonden een lage  $\beta$ -arrestine-2-rekrutering, maar gunstige partieel G proteïne signalisatie bij MOP. *In vivo* evaluatie van deze verbindingen toonde een pijnstillend effect aan dat sterker was dan morfine in een acute pijn model. Samengevat werden in dit werk verschillende liganden met veelbelovende profielen ontwikkeld. Hun verdere preklinische validatie zal aantonen of ze een toegangspoort vormen tot veiligere pijnstillers.