

De Onderzoeksgroep

Organische Chemie

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

Jonas VERHOEVEN

ter behaling van de graad van Doctor in de Wetenschappen

Titel van het proefschrift:

*Design, synthese en biologische evaluatie van verstrakte furanose-
en nucleosidederivaten*

Promotor:

Prof. dr. Steven Ballet

De verdediging heeft plaats op

Dinsdag 5 maart 2019 om 17.30u

in Auditorium D.2.01 op de Campus Humanities,
Sciences and Engineering van de Vrije Universiteit
Brussel, Pleinlaan 2 te 1050 Elsene, en zal worden
gevolgd door een receptie.

Samenstelling van de jury:

Prof. dr. Philippe Claeys (voorzitter)
Prof. dr. Wim Versées (secretaris)
Prof. dr. Guido Verniest (co-promotor)
Dr. Lieven Meerpoel (co-promotor, J&J)
Dr. Jan Willem Thuring (co-promotor, J&J)
Dr. Freija De Vleeschouwer
Prof. dr. Stéphane Vincent (Univ. Namur)
Prof. dr. Bert Maes (Univ. Antwerpen)
Prof. dr. Johan Winne (Univ. Gent)

Curriculum vitae

Jonas Verhoeven (*1991) studeerde af als Master of Science in Chemistry - molecular and macromolecular design - aan Vrije Universiteit Brussel (VUB) in 2014. Nadien behaalde hij een Baekeland beurs van IWT (nu VLAIO) in samenwerking met Janssen Pharmaceutica NV. De focus van zijn onderzoek was gericht op de ontwikkeling van een nieuwe klasse verstrakte furanose- en nucleoside- verbindingen. Tijdens zijn doctoraat voerde hij gedurende een jaar onderzoek bij Janssen Pharmaceutica NV in Beerse, België. Zijn onderzoek leidde tot het indienen van een patent applicatie met de industriële partner en verschillende manuscripten werden afgewerkt voor indiening in peer-reviewed tijdschriften.

Abstract van het doctoraatsonderzoek

Nucleoside-achtige verbindingen vormen een niche in de medicinale chemie en hebben het afgelopen decennium een hernieuwde focus gekregen, leidend tot verschillende moleculen in klinische evaluatie. Een prominent voorbeeld situeert zich in het gebied van het epigenetisch onderzoek, meer specifiek omtrent inhibitoren binnen de klasse van proteïne-methyltransferase enzymen. Aangezien tumorsuppressor-genen in kankercellen niet tot expressie kunnen komen door de aanwezigheid van hypergemethyleerde gebieden in DNA en histonen, kan de inhibitie van specifieke methyltransferasen resulteren in een herstel van de natuurlijke epigenetische toestand, en bijgevolg van nut zijn in de behandeling van kanker.

Deze thesis onthult een nieuwe klasse van verstrakte furanosen en gerelateerde analogen, die de synthetische precursoren zijn voor de daarvan afgeleide nucleosiden en analogen. Uitgaande van chirale suikersubstraten werden nieuwe conformationeel verstrakte furanosebouwstenen gesynthetiseerd. Een reactiviteitsonderzoek werd uitgevoerd om de derivatisering naar nieuwe kernverbindingen mogelijk te maken, gevolgd door de transformatie van de ribosiden naar de overeenkomstige nucleosiden. Op basis van moleculaire modellering werden specifiek ontworpen eindverbindingen gesynthetiseerd die de nieuwe kernstructuren omvatten en hun biologische activiteit werd geëvalueerd in enzymatische methyltransferase assays. De bekomen structuur-activiteit relaties (SAR) uit een screening van ongeveer 50 verbindingen identificeerden verschillende potente methyltransferase inhibitoren met duidelijke toepassingen voor het ontdekken van nieuwe geneesmiddelen.