



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Systems pharmacology of the amyloid cascade : unfolding oligomer modulation in Alzheimer's disease

Maanen, E.M.T. van

Citation

Maanen, E. M. T. van. (2017, November 23). *Systems pharmacology of the amyloid cascade : unfolding oligomer modulation in Alzheimer's disease*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/55514>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/55514>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/55514> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Maanen, E.M.T. van

Title: Systems pharmacology of the amyloid cascade : unfolding oligomer modulation in Alzheimer's disease

Issue Date: 2017-11-23

Nawoord

Als buitenpromovendus heb ik de afgelopen 4,5 jaar naast mijn werk bij LAP&P aan dit promotieonderzoek gewerkt. In dit nawoord wil ik iedereen bedanken die mij heeft gesteund en een bijdrage heeft geleverd in de totstandkoming van dit proefschrift.

Allereerst wil ik Merck (Whitehouse Station, NJ) bedanken voor de samenwerking. Julie Stone, I want to thank you for your cooperation, advice and insights throughout my work. I'm grateful to Mary Savage and Juliya Kalinina for giving me the opportunity to work with the oligomer data. It was of great value in taking the model one step further. My sincere appreciation to Matt Kennedy and Eric Parker for their critical comments on my manuscripts. Maria Michener, thank you for showing me the rhesus monkeys. It is good to know where the data is coming from.

Mijn co-promotor, Tamara, bedankt dat je je kennis en ervaring met me hebt gedeeld. Ik hoop nog veel met je te mogen samenwerken.

Henk-Jan, ik wil je graag bedanken voor de kans die ik bij LAP&P heb gekregen om dit onderzoek uit te voeren en mijn proefschrift te schrijven. Bedankt voor het vertrouwen.

Ik wil mijn collega's van LAP&P bedanken voor de getoonde interesse gedurende de afgelopen jaren. Joost, bedankt voor je feedback en de fijne gesprekken. Diana, bedankt voor je bijdrage aan het datamanagement.

Beste mamma, jij en pappa hebben me de mogelijkheden geboden om mijn eigen weg te gaan. En dan ligt er nu dit proefschrift. Ik weet dat pappa heel trots zou zijn.

Arnold, wij ondervonden dat het leven niet te plannen valt. Met de komst van Annemijn, ben jij een dag minder gaan werken, zodat ik door kon gaan. Lieve Arnold, heel veel dank voor je steun.

Promoveren naast het werk met een klein kind thuis was niet gelukt zonder de ondersteuning van de oppasoma's en de oppasopa; veel dank!

Annemijn, jouw glimlach is voor mij een bron van relativering en inspiratie. Mijn 'Boek' is nu af.

Op naar nieuwe uitdagingen!

Eline

List of Publications

van Maanen, E.M.T., van Steeg, T.J., Ahsman, M.J., Michener, M.S., Savage, M.J., Kennedy, M.E., Kleijn, H.J., Stone, J.A., Danhof, M. (2017). Extending a systems model of the APP pathway: Separation of β - and γ -secretase sequential cleavage steps of APP. *Submitted to JPET*.

van Maanen, E.M.T., van Steeg, T.J., Michener, M.S., Savage, M.J., Kennedy, M.E., Kleijn, H. J., Danhof, M. (2016). Systems Pharmacology Analysis of the Amyloid Cascade after β -Secretase Inhibition Enables the Identification of an A β 42 Oligomer Pool. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 357(1), 205–16.

Datson N.A., Polman J.A., de Jonge R.T., van Boheemen P.T., **van Maanen E.M.T.**, Welten J., McEwen B.S., Meiland H.C., Meijer O.C.. Specific regulatory motifs predict glucocorticoid responsiveness of hippocampal gene expression. *Endocrinology*. 2011 Oct;152(10):3749-57.

Curriculum Vitae

Eline van Maanen was born in Hoogezand on April 27, 1978. In 1997 she obtained her "VWO" diploma at the OSG Nieuwediep in Den Helder. In 1998 she began to study Industrial Design Engineering at the Delft University of Technology. In 2002 she moved to study Life Science & Technology at the Delft University of Technology and Leiden University. During her masters, she performed her research internship at the Department of Medical Pharmacology at the Leiden/Amsterdam Center for Drug Research at Leiden University under the guidance of Dr. Onno Meijer. Her work was nominated for the S.E. de Jongh award. She did her masters business internship at LAP&P Consultants BV in Leiden. In 2008 she obtained her M.Sc. degree with the laureate "*cum laude*" (with honour) and the same year she joined LAP&P Consultants BV as a consultant. Besides the commercial work there, she started her PhD in 2013 under the guidance of Prof. Dr. M. Danhof (promoter), Dr. T.J. van Steeg (co-promoter) and Julie Stone (co-promoter). In 2013 she was invited to present her work in the session "*Can Systems Pharmacology Provide a Way Forward in the Search for Novel Treatments in Alzheimer's Disease?*" during the ACOP to Fort Lauderdale (USA) and in 2016 at the Computation Hub fall meeting (Leiden). Currently, she is working as a consultant at LAP&P Consultants BV.

Curriculum Vitae

Eline van Maanen werd op 27 april 1978 geboren te Hoogezand-Sappemeer. In 1997 behaalde zij het diploma VWO aan de OSG Nieuwediep te Den Helder. In 1998 begon zij aan de studie Industrieel Ontwerpen aan de Technische Universiteit Delft. In 2002 maakte zij de overstap naar de studie Life Science & Technology aan de Technische Universiteit Delft en Universiteit Leiden. In de master fase heeft zij haar onderzoeksstage gedaan bij de afdeling Medische Pharmacology van het Leiden/Amsterdam Center for Drug Research aan de Universiteit Leiden onder begeleiding van Dr. Onno Meijer. Haar werk was genomineerd voor de S.E. de Jongh-prijs. Haar master bedrijfsstage heeft zij gedaan bij LAP&P Consultants BV in Leiden. In 2008 haalde zij haar Master met het predikaat *cum laude* en in hetzelfde jaar begon zij als consultant bij LAP&P Consultants BV. Naast het commerciële werk daar, begon zij haar promotieonderzoek in 2013 onder begeleiding van Prof. Dr. M. Danhof (promotor), Dr. T.J. van Steeg (co-promotor) en Julie Stone (co-promotor). In 2013 werd zij uitgenodigd om haar werk te presenteren in de sessie "*Kan systeem farmacologie een weg voorwaarts bieden in het zoeken naar nieuwe behandelingen van de ziekte van Alzheimer?*" tijdens de ACoP te Fort Lauderdale (VS) en in 2016 tijdens de Computation Hub fall meeting (Leiden). Op dit moment is zij werkzaam als consultant bij LAP&P Consultants BV.

Abbreviations

$A\beta$	amyloid- β
$A\beta_O$	amyloid- β oligomer
AD	Alzheimer's Disease
ALPH	power of $A\beta_{42}$ concentration
APP	β -amyloid precursor protein
BACE1	β -secretase
CI	confidence interval
CMP	cisterna magna ported
CSF	cerebrospinal fluid
C_{target}	drug concentration target site
C83	C-terminal membrane-bound 83-amino acid fragment
C99	C-terminal membrane-bound 99-amino acid fragment
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
FAC	scale correction factor
FB	feedback parameter
GS	γ -secretase
IC_{50}	median inhibition concentration
I_{max}	maximum inhibition
$K_{\text{in}38}$	$A\beta_{38}$ formation rate constant
$K_{\text{in}382}$	$A\beta_{38}$ formation rate constant from $A\beta_{42}$
$K_{\text{in}40}$	$A\beta_{40}$ formation rate constant
$K_{\text{in}42}$	$A\beta_{42}$ formation rate constant
K_{out}	$A\beta$ degradation rate constant
$K_{\text{out}99}$	C99 degradation rate constant
K_{pl}	(second order) oligomerization rate constant
K_{tAB}	transit rate constant $A\beta$ from brain to CSF
K_{tAP}	transit rate constant $sAPP\alpha$ and $sAPP\beta$ from brain to CSF
K_{rev}	$A\beta_O$ dissociation rate constant
LC-MS/MS	liquid chromatography tandem mass spectrometry
MTT	mean transit time
MW	molecular weight
PK	pharmacokinetic
PD	pharmacodynamic
R_{inAPP}	zero order input rate constant for APP
$R_{\text{in}\alpha}$	$sAPP\alpha$ formation rate constant
$R_{\text{in}\beta}$	$sAPP\beta$ formation rate constant
R_{out}	$sAPP\beta$ degradation rate constant
$R_{\text{out}\alpha}$	$sAPP\alpha$ degradation rate constant
$R_{\text{out}\beta}$	$sAPP\beta$ degradation rate constant
$sAPP\alpha$	soluble APP alpha
$sAPP\beta$	soluble APP beta
SILK	stable isotope labelling kinetics
TTR	tracer to tracee ratio
$^{12}\text{C}_6\text{-L}$	endogenous $^{12}\text{C}_6$ Leucine
$^{13}\text{C}_6\text{-L}$	$^{13}\text{C}_6$ -labelled Leucine

