



**Universiteit  
Leiden**  
The Netherlands

## **Translational pharmacology of dopamine receptor agonists and antagonists : prolactin and oxytocin as biomarkers**

Stevens, J.

### **Citation**

Stevens, J. (2011, September 22). *Translational pharmacology of dopamine receptor agonists and antagonists : prolactin and oxytocin as biomarkers*.

Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/17851>

Version: Corrected Publisher's Version

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/17851>

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

**Stellingen behorend bij het proefschrift:**  
**Translational pharmacology of dopamine receptor agonists and antagonists**  
**Prolactin and oxytocin as biomarkers**

---

1. De combinatie van geavanceerde dierexperimentele-, analytische- en modelleer technieken draagt bij aan de vermindering, verfijning en vervanging van dierexperimenten, en verhoogt het mechanistische gehalte en daarmee de kwaliteit van farmacologisch onderzoek.  
*[dit proefschrift]*
2. Om na intranasale toediening de aanwezigheid van direct neus-naar-hersenen transport op een kwantitatieve manier te bepalen is de combinatie van geavanceerde dierexperimentele technieken, concentratiebepalingen op de plaats van werking en PK-PD modelleertechnieken een vereiste.  
*[Merkus en Van den Berg, Drugs in R&D, 8(3), 2007; dit proefschrift]*
3. Voor kwantitatieve extrapolatie van de PK-PD relatie van dopamine antagonisten vanuit het proefdier naar de mens is het noodzakelijk mechanistische PK-PD modellen te ontwikkelen waarin gebruik wordt gemaakt van expliciete informatie over het concentratieverloop op de plaats van werking alsook over homeostatische terugkoppeling op de aanmaak van prolactine.  
*[dit proefschrift]*
4. Het gebruik van kwantitatieve informatie over de verschillen in biologische soortspecifieke eigenschappen speelt een cruciale rol in de ontwikkeling van translationele, mechanistische modellen die voorspellingen mogelijk maken over de veiligheid en de effectiviteit van geneesmiddelen in de mens.  
*[Ben Jonathan et al., Endocrine Reviews 29 (1), 2008; dit proefschrift]*
5. Zonder mechanistisch begrip van de complexe biologische systemen die ten grondslag liggen aan ziekten is het niet mogelijk geneesmiddelen te ontwerpen die het voortschrijden van ziekten remmen of stoppen.
6. In het verleden is menig geneesmiddel van de markt gehaald in verband met gebleken onveiligheid. De huidige stand van meer mechanistische farmacologische kennis, bijvoorbeeld aangaande farmacogenetische polymorfismen in enzymen die geneesmiddelen afbreken, kan bijdragen aan herevaluatie van geneesmiddelen omdat de factoren die een rol spelen in de veiligheid en effectiviteit beter begrepen worden. *[Shah, Pharmacogenomics 7(6), 2006, Kiyotani et al., Journal of Clinical Oncology 28(8), 2010]*

7. De combinatie van preklinische gegevens, in vitro bepalingen in humane cellijnen en translationele simulatiemodellen kunnen in een vroeg stadium van geneesmiddel-ontwikkeling de dosering in de mens voorspellen.  
*[Chien et al., The AAPS Journal 7(3), 2005]*
8. Het combineren van meerdere functionele biomarkers die een deel uitmaken van het biologische werkingsmechanisme van geneesmiddelen, maakt het mogelijk om homeostatische processen te herkennen en op te nemen in PK-PD modellen.
9. PK-PD modelleer- en simulatie technieken zijn direct toepasbaar op financiële crises en staan toe een onderscheid te maken in “symptomatische- en ziekteremmende” economische maatregelen.
10. Tegenslagen zijn noodzakelijk om mooie momenten te waarderen. Mooie momenten zorgen er niet voor dat je tegenslagen waardeert.

*Jasper Stevens, 22 september 2011.*