



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## Multi-biomarker pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of central nervous systems active dopaminergic drugs

Brink, W.J. van den

### Citation

Brink, W. J. van den. (2018, November 21). *Multi-biomarker pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of central nervous systems active dopaminergic drugs*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/65997>

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/1887/65997>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/65997> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Brink, W.J. van den

**Title:** Multi-biomarker pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of central nervous systems active dopaminergic drugs

**Issue Date:** 2018-11-21

## Dankwoord

Dit proefschrift is werkelijkheid geworden dankzij veel mensen die mij hebben geholpen gedurende mijn periode als promovendus.

Allereerst wil ik jou bedanken, Liesbeth. Als (co-)promotor wist je me altijd te enthousiasmeren tijdens de inspirerende en leuke besprekingen die we hadden. Je was altijd beschikbaar, zelfs als het bijna onmogelijk was. Je grondige commentaar op mijn stukken heeft veel bijgedragen aan de kwaliteit van dit proefschrift. Bovendien beperkte jouw interesse in je omgeving zich niet tot de inhoudelijke kant van de zaak. De TSE-etentjes bij jou thuis en de gesprekken over allerhande zaken buiten werk om zullen mij altijd bij blijven. Dit gaf meerwaarde aan mijn tijd bij Farmacologie.

Jou wil ik bedanken, Piet Hein, voor het feit dat ik 5 jaar lang bij Farmacologie mijn promotieonderzoek kon doen; iets dat me veel gebracht heeft. Je ideeën, en je altijd positieve commentaar stimuleerde me en met je gerichte en scherpe feedback tilde je mijn proefschrift naar een hoger plan. Dankjewel.

Thomas, tussen al je drukke bedrijven door wist je regelmatig tijd vrij te maken voor een bespreking. Tijdens deze bijeenkomsten gaf je feedback dat varieerde van suggesties op detailniveau tot ideeën over de grote lijn. Bedankt hiervoor; het hielp mij bij de gedachte- en ideeënvorming voor dit werk.

Zonder goede data geen goede wetenschap. Robin, Dirk-Jan, Belén en anderen die bijgedragen hebben aan het verzamelen van de data voor dit proefschrift, hartelijk dank! Robin, jouw secure werk bij de experimenten is bewonderenswaardig. Ik heb veel van je geleerd. Dirk-Jan, jouw brede expertise op analytische methodes heeft mij geholpen. Dankjewel voor je enthousiaste hulp bij het opzetten en uitvoeren van analyses.

Jeroen, jou wil ik hartelijk danken voor alle constructieve suggesties, ideeën en tips op het gebied van data analyse.

I would like to give many thanks to Eric, Yumi, Wilbert, and others from the TSE-group for the constructive discussions during (and outside) our meetings. These meetings provided important reflections on the work described in this thesis.

Verder wil ik mijn stagestudenten Oscar Natan, Berfin Gülave, Floor Bonsel en Semra Palic hartelijk bedanken voor hun bijdrage aan dit onderzoek.

Tot slot wil ik jullie, Roos, Rachel (en ja, ook jou, Fieke), bedanken voor de ruimte die jullie gaven om mijn promotieonderzoek af te ronden. Ik heb veel avonden en papadagen van jullie tijd gesnoept. Bovendien laten jullie me elke dag weer zien dat er meer is dan promotieonderzoek dat het leven waardevol maakt.

## Curriculum Vitae

Willem van den Brink started his studies in Biopharmaceutical Sciences in 2007 at Leiden University. During his masters he did an internship at the department of Pharmacology at the LACDR applying clinical trial simulation to optimize clinical trial designs COPD drug development. Intrigued by the potential of modeling and simulation, he started an internship at the Dutch Medicines Evaluation Board, developing a model to predict C-cell carcinogenicity potential of GLP-1 receptor agonists. After finishing his masters in 2013, he came back at the LACDR to start his PhD research. During this period he worked on applying the principles of PK/PD modeling on multi-biomarker data to evaluate systems responses and identify blood-based biomarkers in early CNS drug development. Currently, he is employed at TNO within the group of Systems Biology, focusing on quantification of health status in diseased and healthy population for development of curative and preventive lifestyle/nutritional interventions.

## List of publications

1. **Brink WJ van den**, Berg D-J van den, Bonsel FE, Hartman R, Wong Y-C, Graaf PH van der, et al. (2018) Fingerprints of CNS drug effects: a plasma neuroendocrine reflection of D2 receptor activation using multi-biomarker PK/PD modeling. *Br J Pharmacol.* 175(19):3832-3843.
2. **Van den Brink WJ**, Hankemeier T, van der Graaf PH, de Lange ECM. (2018) Bundling arrows: improving translational CNS drug development by integrated PK/PD-metabolomics. *Expert Opin Drug Discov.* 13(6):539–550.
3. **Van den Brink WJ**, Palic S, Köhler I, de Lange ECM. (2018) Access to the CNS: Biomarker Strategies for Dopaminergic Treatments. *Pharm Res.* 35(3):64.
4. Lange ECM de, **Brink WJ van den**, Yamamoto Y, Witte WEA de, Wong YC. (2017) Novel CNS drug discovery and development approach: model-based integration to predict neuro-pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Expert Opin Drug Discov.* 12(12):1207–1218.
5. **Van den Brink WJ**, Elassaiss-Schaap J, Gonzalez-Amoros B, Harms AC, van der Graaf PH, Hankemeier T, et al. (2017) Multivariate pharmacokinetic/ pharmacodynamic (PKPD) analysis with metabolomics shows multiple effects of remoxipride in rats. *Eur J Pharm Sci.* 109:431–440.
6. **Van den Brink W**, Emerenciana A, Bellanti F, Della Pasqua O, van der Laan JW. (2017) Prediction of thyroid C-cell carcinogenicity after chronic administration of GLP1-R agonists in rodents. *Toxicol Appl Pharmacol.* 320:51–59.
7. Yamamoto Y, Väitalo PA, van den Berg D-J, Hartman R, **van den Brink W**, Wong YC, et al. (2017) A Generic Multi-Compartmental CNS Distribution Model Structure for 9 Drugs Allows Prediction of Human Brain Target Site Concentrations. *Pharm Res.* 34(2):333-351.
8. **Van den Brink WJ**, Wong YC, Gülave B, van der Graaf PH, de Lange ECM. (2017) Revealing the Neuroendocrine Response After Remoxipride Treatment Using Multi-Biomarker Discovery and Quantifying It by PK/PD Modeling. *AAPS J.* 19(1):274-285.
9. Dempster M, Siezen K, Braak B, **van den Brink W**, Emerenciana A, Bellanti F, et al. (2015) Carcinogenicity of biopharmaceuticals. In: Graziano MJ & Jacobson-Kram D, editors: Genotoxicity and Carcinogenicity Testing of Pharmaceuticals. *Springer International Publishing, Switzerland* 1:125-157.



Discovery and development of Central Nervous System (CNS) drugs is hampered by high attrition rates. One of the reasons is the lack of blood-based biomarkers that represent the interaction between the drug and the neurological systems of interest. Here, we present a systems-pharmacology approach that combines a multi-biomarker discovery approach (e.g. metabolomics) with pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) modeling to reveal quantitative pharmacological characteristics that are relevant to dopaminergic drug action. Moreover, we set out to identify biomarkers that can be obtained from the blood as non-invasive sampling site.

In the first section of this thesis the methodology is introduced in the context of translational CNS drug development. Additionally, a systematic search is performed to available biomarkers of dopaminergic drug action. Then, in the second part, the multi-biomarker PK/PD approach is applied to biomarkers from the neuroendocrine system as connection between brain and blood. In the third section, the methodology is developed using the simultaneous, time-resolved metabolomics response in brain extracellular fluid and plasma.

By applying multi-biomarker PK/PD modeling we revealed quantitative pharmacological characteristics of dopaminergic drugs with regard to multiple biological processes. Moreover, we identified potential blood-based biomarkers of dopaminergic effect in the brain.

