



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Genetic and clinical pharmacology studies in GBA1-associated Parkinson's disease

Heijer, J.M. den

Citation

Heijer, J. M. den. (2022, March 30). *Genetic and clinical pharmacology studies in GBA1-associated Parkinson's disease*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3281326>

Version: 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/1887/3281326>

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

CURRICULUM VITAE

Jonas Matthias den Heijer was born on March 1st, 1991, in Roermond, the Netherlands. After completing secondary school at B.C. Broekhin in Roermond in 2009, he studied Medicine at Utrecht University. Since his second year he was involved in extracurricular scientific research. During his master he focused his clinical rotations on neurology and scientific research on epilepsy and Parkinson's disease. He obtained his doctoral degree in 2016 and started working as a research physician at the Centre for Human Drug Research (CHDR) in 2017. In this position under supervision of prof. dr. G.J. Groeneveld his focus was on clinical studies related to disorders of the central nervous system, with a special interest in Parkinson's disease, including the research described in this thesis. In 2021 he worked as a neurology resident at the Rijnstate hospital in Arnhem and in 2022 he started as neurology resident at the Radboud University Medical Centre in Nijmegen. He is finalizing his clinical pharmacologist certification.

PUBLICATIONS

THIS THESIS

O'Sullivan JM, **den Heijer JM**, Groeneveld GJ, Cooper AA. Intronic Haplotypes in *GBA* Modify Age at Diagnosis of Parkinson's: Replication in a Subgroup. *Mov Disord*. 2021 May 18. doi: 10.1002/mds.28620. Epub ahead of print. PMID: 34002417.

den Heijer JM, Kruihof AC, van Amerongen G, de Kam ML, Thijssen E, Grievink HW, Moerland M, Walker M, Been K, Skerlj R, Justman C, Dudgeon L, Lansbury P, Cullen VC, Hilt DC, Groeneveld GJ. A randomized single and multiple ascending dose study in healthy volunteers of LTI-291, a centrally penetrant glucocerebrosidase activator. *Br J Clin Pharmacol*. 2021 Feb 11. doi: 10.1111/bcp.14772. Epub ahead of print. PMID: 33576113.

den Heijer JM, Schmitz A, Lansbury P, Cullen VC, Hilt DC, Bonifati V, Groeneveld GJ. False negatives in *GBA1* sequencing due to polymerase dependent allelic imbalance. *Sci Rep*. 2021 Jan 8;11(1):161. doi: 10.1038/s41598-020-80564-y. PMID: 33420335; PMCID: PMC7794395.

den Heijer JM, van Hilten JJ, Kievit AJA, Bonifati V, Groeneveld GJ. Experience in Genetic Counseling for *GBA1* Variants in Parkinson's Disease. *Mov Disord Clin Pract*. 2020 Oct 27;8(1):33-36. doi: 10.1002/mdc3.13098. PMID: 33426156; PMCID: PMC7780937.

den Heijer JM, Cullen VC, Quadri M, Schmitz A, Hilt DC, Lansbury P, Berendse HW, van de Berg WDJ, de Bie RMA, Boertien JM, Boon AJW, Contarino MF, van Hilten JJ, Hoff JI, van Mierlo T, Munts AG, van der Plas AA, Ponsen MM, Baas F, Majoor-Krakauer D, Bonifati V, van Laar T, Groeneveld GJ. A Large-Scale Full *GBA1* Gene Screening in Parkinson's Disease in the Netherlands. *Mov Disord*. 2020 Sep;35(9):1667-1674. doi: 10.1002/mds.28112. Epub 2020 Jul 2. PMID: 32618053; PMCID: PMC7540512.

den Heijer JM, van Amerongen G, 't Hart EP, van Laar T, van Hilten JJ, Groeneveld GJ. Nieuwe inzichten in de pathobiologie van de ziekte van Parkinson en mogelijkheden voor farmacotherapie. *Tijdschr neurol neurochir*. 2017;118(3):102-9.

THIS THESIS, UNDER REVIEW OR TO BE SUBMITTED

den Heijer JM, Kruihof AC, Moerland M, Walker M, Dudgeon L, Justman C, Solomini I, Splitalny L, Leymarie N, Khatri K, Cullen VC, Hilt DC, Groeneveld GJ, Lansbury P. (under review in *Mov Disord*.) A phase 1B trial in *GBA1* associated Parkinson's disease of LTI-291, a glucocerebrosidase activator.

den Heijer JM, Pereira DR, Yavuz Y, de Kam ML, Grievink HW, Moerland M, Hilt DC, Cullen VC, Justman C, Lansbury P, Groeneveld GJ. (to be submitted) Preparing for *GBA1*-targeting Parkinson's disease trials: a biomarker study with comparison between Parkinson's disease and healthy controls.

OTHER

Thijssen E, **den Heijer J**, Puibert D, Moss L, Lei M, Hasegawa D, Keum K, Mochel K, Ezzeldin Sharaf M, Alfredson T, Zeng W, van Brummelen E, Naranda T, Groeneveld GJ. A Randomized Trial Assessing the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy During Morning Off of AZ-009. *Mov Disord*. 2022 Jan 20. doi: 10.1002/mds.28926. Epub ahead of print. PMID: 35048423.

den Heijer JM, Heuberger JAAC, Hijma H, Kruihof AC, van Smeden J, Groeneveld GJ, Burggraaf J, Cohen A. Good Clinical Trials by removing defensive interpretation of Good Clinical Practice guidelines. *Br J Clin Pharmacol*. 2021 May 3. doi: 10.1111/bcp.14843. Epub ahead of print. PMID: 33939192.

An "enormous gratitude" for my "heroic efforts" in the supplementary of Spinner, C. D., et al. (2020). Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*, 324(11), 1048-1057.

van Diemen MPJ, Hart EP, Hameeteman PW, Coppens EM, Winder JY, **den Heijer J**, Moerland M, Kan H, van der Grond J, Webb A, Roos RAC, Groeneveld GJ. Brain Bio-Energetic State Does Not Correlate to Muscle Mitochondrial Function in Huntington's Disease. *J Huntingtons Dis*. 2020;9(4):335-344. doi: 10.3233/JHD-200413. PMID: 33325391.

den Heijer JM, Otte WM, van Diessen E, van Campen JS, Lorraine Hompe E, Jansen FE, Joels M, Braun KPJ, Sander JW, Zijlmans M. The relation between cortisol and functional connectivity in people with and without stress-sensitive epilepsy. *Epilepsia*. 2018 Jan;59(1):179-189. doi: 10.1111/epi.13947. Epub 2017 Nov 10. PMID: 29124726.

Luykx JJ, Bakker SC, Visser WF, Verhoeven-Duif N, Buizer-Voskamp JE, **den Heijer JM**, Boks MP, Sul JH, Eskin E, Ori AP, Cantor RM, Vorstman J, Strengman E, DeYoung J, Kappen TH, Pariama E, van Dongen EP, Borgdorff P, Bruins P, de Koning TJ, Kahn RS, Ophoff RA. Genome-wide association study of NMDA receptor coagonists in human cerebrospinal fluid and plasma. *Mol Psychiatry*. 2015 Dec;20(12):1557-64. doi: 10.1038/mp.2014.190. Epub 2015 Feb 10. PMID: 25666758.

OTHER, UNDER REVIEW

Thijssen E, **den Heijer JM**, Puibert D, Lei M, Hasegawa D, Keum K, Mochel K, van Brummelen E, Naranda T, Groeneveld GJ. (under review in *Br. J. Clin. Pharmacol*) Safety and pharmacokinetics of a novel inhaled apomorphine (AZ-009) vs subcutaneous apomorphine in healthy volunteers and Parkinson's disease patients.

Thijssen E, **den Heijer JM**, Puibert D, van Brummelen E, Naranda T, Groeneveld GJ. (under review *Parkinsonism Relat Disord*.) Safety and pharmacokinetics of multiple dosing with inhalable apomorphine (AZ-009), and its efficacy in a randomized crossover study in Parkinson's disease patients.

Elzinga WO, **den Heijer JM**, van Hilten JJ, Doll RJ, Groeneveld GJ. (under review *Journal of Parkinson's Disease*) Estimation of PD symptom progression for patient allocation in clinical trials.

DANKWOORD

Ik heb enorm genoten van mijn promotie-onderzoek, hoofdzakelijk dankzij ongelooflijk veel fijne mensen om mij heen. Daar ben ik jullie dankbaar voor, en ik hoop dat iedereen dat al weet, maar ik schrijf het hier nogmaals.

Allereerst bedank ik mijn promotor en mentor Geert Jan. Ik kon altijd bij je aankloppen voor vragen, advies, discussies, interessante casuïstiek, of gewoon om trivialiteiten te bespreken. Je hebt voor mij een heel prettige en toegankelijke werk- en leeromgeving gecreëerd. Daarnaast heb je me de verschillende facetten laten zien van het werken als neuroloog/onderzoeker.

Mijn tweede promotor Bob, ook bij jou kon ik altijd binnenvallen om de stand van zaken weer eens door te nemen en te filosoferen over de integratie van de vele aspecten van (onderzoek naar) de ziekte van Parkinson. Je bent altijd een voorbeeld geweest in het samenbrengen van de vele academische eilanden.

Dan is er de enorme machine genaamd Centre for Human Drug Research. Zo veel collega's zonder wie het onmogelijk was om al deze studies op te zetten en uit te voeren. Slechts een tip van de ijsberg: Guido, bedankt voor het laten zien van het reilen en zeilen in de organisatie; van de verschillende afdelingen heeft bijna iedereen wel ergens meegeholpen, dus dank aan recruitment, adminCRU, de keuringsunit, datamanagement, data programming, lab, stats, iedereen op de CRU, secretariaat, receptie, de CTAs, education, en zelfs IT; een paar hele bijzondere en grote projecten, waar ik speciaal Kimberley, Tinnhi en Annelieke voor wil bedanken; Riet, je hebt me dagelijks op de been gehouden; Houssein, altijd in voor een goede lach; alle andere projectleiders, altijd klaar om te sparren over inhoudelijke zaken, maar ook om te klagen en te lachen, met zo veel waanzinnige herinneringen; de mannen van het eiland, sowieso de leukste plek in het CHDR; Folkert, bedankt voor uiteindelijk toch nog een originele *Van Meurs* als kaft.

Natuurlijk wil ik alle deelnemers, met name alle patiënten, van de verschillende studies bedanken. Ook al ging het vaak over 'proefpersoon nummer 106' of 'subject 203', toch bouw je soms in zo een korte tijd al een gedenkwaardige band op. De ongelooflijke toewijding (zie ook stelling 9), het doorzettingsvermogen, het willen helpen van een toekomstige generatie, was al met al aangrijpend.

Dit proefschrift bevat ook de nodige genetische analyses, wat een zeer snel ontwikkelend veld is, dus mijn dank aan Vincenzo, Marialuisa, Anneke en Arnoud voor het wegwijs maken hierin.

This thesis would have been impossible without you, so thank you Kees, Valerie, Dana and Peter (and others of the LTI-team) for a memorable collaboration.

Dan kan ik natuurlijk niet missen Bart en Wieland, tevens paranimfen, altijd paraat door dik en dun.

Verschillende mensen die mij hebben geholpen mijn geestelijke gezondheid te behouden: Dennis, Elmar; Paul, Niels, Chris; Mary en Niels, Marie, Jos, Thomas, Leroy; Tim, Vincent, Ate, Lucas, Maarten, Dons, Boggy, Lars, Michael, de WAGS.

Steun en toeverlaat al 31 jaar lang: pap, mam, Bas en Friso, bedankt. *Und Oma, vielen Dank für alles, so wie du mir öfter gesagt hast, bleib' auch du so wie du bist.*