



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Engineered 3D-Vessels-on-Chip to study effects of dynamic fluid flow on human induced pluripotent stem cell derived endothelial cells

Graaf, M.N.S. de

Citation

Graaf, M. N. S. de. (2023, April 6). *Engineered 3D-Vessels-on-Chip to study effects of dynamic fluid flow on human induced pluripotent stem cell derived endothelial cells*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3590465>

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/1887/3590465>

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

Samenvatting

Om preklinisch onderzoek te verbeteren en om het gebruik van dierproeven te reduceren wordt er een nieuwe klasse *in vitro* modellen ontwikkeld. Deze micro-fysiologische systemen of "Organen-op-Chips" worden ontwikkeld om alle aspecten van menselijke fysiologie na te bootsen, om op deze manier de *in vitro* cellulaire reactie te verbeteren. De OoCs worden gecombineerd met humaan geïnduceerde stamcellen (hiPSC) afgeleide cellen en kunnen worden gebruikt voor de ontwikkeling van gepersonaliseerde en precisie medicijnen.

In deze thesis worden vasculaire modellen beschreven die hiPSC-vasculaire cellen combineert met hemodynamische krachten om een verbeterde celreactie te verkrijgen.

In **hoofdstuk 1** wordt het belang van bloedvaten voor orgaanfunctie, medicijntransport en immuunreactie beschreven. Bloedvaten zijn aan de binnenkant bedekt met endotheelcellen, omringd met pericyten of gladde spiercellen. Hemodynamica is een belangrijke modulator van het vasculaire fenotype. Om deze mechanische krachten op een realistische wijze na te bootsen worden er 3D-Vaten-op-Chips (3D-VoCs) ontwikkeld.

Hoofdstuk 2 beschrijft een schaalbare methode voor het maken van een 3D-VoC. Het maakt gebruik van micro-fluidica voor het vormen van hydrogel in de vorm van een bloedvat. Het protocol bestaat uit het sequentieel injecteren van 2 vloeistoffen met verschillende viscositeit, zodat er een lumen wordt gevormd. Het protocol is uit te voeren zonder het gebruik van speciale materialen en is daarom uitermate geschikt om op te schalen. De beschreven 3D-VoCs zijn in staat om uniforme en realistische hemodynamische krachten te genereren.

Hoofdstuk 3 beschrijft een perfusie systeem speciaal ontwikkeld voor de perfusie van 3D-Organen-op-Chips. Dit systeem is in staat om voor langere perioden accuraat multiplex perfusie te garanderen en maakt gebruik van simpele concepten zodat het een goedkoop alternatief is voor het opschalen van OoC experimenten.

Hoofdstuk 4 beschrijft een fluidisch circuit bord (FCB) speciaal ontwikkeld voor de perfusie van 3D-VoCs zoals beschreven in **hoofdstuk 2**. Omdat de 3D-VoCs een inherente variatie hebben door het gebruik van zachte hydrogels is het accuraat multiplexen van perfusie niet mogelijk. Het fluidisch circuit van dit FCB is zo ontworpen dat de diameters van de 3D-VoCs in een domein van diameters mogen zitten terwijl de hemodynamische krachten gelijk blijven. Op deze manier is het mogelijk om dezelfde perfusie parameters te gebruiken voor verschillende diameters en kunnen er meerdere 3D-VoCs tegelijkertijd getest worden. Met dit systeem is de morfologie van endotheelcellen onder perfusie onderzocht.

Hoofstuk 5 beschrijft een methode om de complexe haarvaten te reconstrueren op een chip. Het maakt gebruik van een speciale laser om een capillaire structuur in een hydrogel te printen en kan gebruikt worden om vasculaire cellen te kweken met complexe stroming.

Tot slot worden er in **hoofdstuk 6** de resultaten van dit proefschrift en de toekomstperspectieven beschreven. Door het gebruik van gespecialiseerde materialen en apparaten zoveel mogelijk te limiteren kunnen de beschreven methoden makkelijker worden geïmplementeerd. De beschreven methodes brengen OoC technologie dichterbij de eindgebruiker: de biomedisch onderzoeker. Verwacht wordt dat de OoC technologie het medicijnonderzoek kan versnellen door het linken en valideren van meerdere biomedische databanken om zo beter inzicht te geven in de werking van nieuwe en oude medicijnen in de populatie.