



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Pumping new life into preclinical pharmacokinetics: exploring the pharmacokinetic application of ex vivo organ perfusion

Stevens, L.J.

Citation

Stevens, L. J. (2024, October 29). *Pumping new life into preclinical pharmacokinetics: exploring the pharmacokinetic application of ex vivo organ perfusion*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4106882>

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/1887/4106882>

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

Curriculum Vitae

Lianne Stevens was born on November 5th, 1992 in Twello, the Netherlands. After completing her secondary school at the Heemgaard in Apeldoorn in 2011, she started the bachelor Nutrition and Health at Wageningen University. While working on her bachelor thesis under supervision of Prof.dr. Witkamp, exploring the pharmacokinetic effects of omega-3 fatty acids on inflammation, she developed a growing interest in pharmacology. After successful completion in 2014, she continued with the master program Nutrition and Health with the specialization of Molecular Nutrition and Toxicology. During her master program she did her MSc thesis at the division of Toxicology at Wageningen. Thereafter, she performed her internship at TNO, where she worked on an organ on-a-chip project. After finalization of her internship and thereby her master program in December 2016, she worked for 2 years as scientist at TNO at the division of Human Cell Biology. In January 2019 she started her 5-year PhD project under the supervision of Prof.dr. Ian Alwayn, Prof.dr. Catherijne Knibbe and dr. Evita van de Steeg. In this role she worked for 4 days a week on the PhD project one day per week as a scientist on TNO projects. The results of this PhD project are described in this thesis, entitled: Pumping new life into preclinical pharmacokinetics; exploring the pharmacokinetics application of ex vivo organ perfusion. After completion of her PhD project, she started as a scientist preclinical development at ProQR Therapeutics in Leiden.

List of publications

This thesis

Stevens, L. J., Donkers, J. M., Dubbeld, J., Vaes, W. H., Knibbe, C. A., Alwayn, I. P., & van de Steeg, E. (2020). Towards human ex vivo organ perfusion models to elucidate drug pharmacokinetics in health and disease. *Drug metabolism reviews*, 52(3), 438-454.

Stevens, L. J., Zhu, A. Z., Chothe, P. P., Chowdhury, S. K., Donkers, J. M., Vaes, W. H., Knibbe, C.A.J., Alwayn I.P.J., & van de Steeg, E. (2021). Evaluation of normothermic machine perfusion of porcine livers as a novel preclinical model to predict biliary clearance and transporter-mediated drug-drug interactions using statins. *Drug Metabolism and Disposition*, 49(9), 780-789.

Stevens, L. J., Dubbeld, J., Doppenberg, J. B., van Hoek, B., Menke, A. L., Donkers, J. M., Alsharaa A., de Vries A., Vaes W.H.J., Knibbe C.A.J., van de Steeg E., & Alwayn, I. P. (2023). Novel explanted human liver model to assess hepatic extraction, biliary excretion and transporter function. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 114(1), 137-147.

Stevens, L. J., Doppenberg, J. B., van de Steeg E., Alwayn, I. P., Knibbe C.A.J. & Dubbeld, J (2024) Ex vivo Gut-Hepatobiliary organ perfusion model to characterize oral absorption, first pass gut and liver metabolism biliary excretion: application to midazolam. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2023, 196, 106760

Stevens, L. J., Donkers, J.M., Doppenberg, J.B., Caspers, M., Dubbeld, J., Heming B., Tramper, N., Kleinjan. L., de Waart, R., Oude Elferink, R., van de Steeg, E., & Alwayn, I.P.J Unraveling and enhancing the dynamics of hepatic bile acid and cholesterol metabolism during ex vivo normothermic machine perfusion; a path to improved liver function through conjugated bile acid infusion. Submitted

Other

Stevens, L. J., van Lipzig, M. M., Erpelinck, S. L., Pronk, A., van Gorp, J., Wortelboer, H. M., & van de Steeg, E. (2019). A higher throughput and physiologically relevant two-compartmental human ex vivo intestinal tissue system for studying gastrointestinal processes. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 137, 104989.

Amirabadi, H. E., Donkers, J. M., Wierenga, E., Ingenhut, B., Pieters, L., Stevens, L.J., Donkers, T., Westerhout, J., Masereus, R., Bobeldijk-Pastorova, I. & van de Steeg, E. (2022). Intestinal explant barrier chip: long-term intestinal absorption screening in a novel microphysiological system using tissue explants. *Lab on a Chip*, 22(2), 326-342.

Dankwoord

Bloed, zweet en tranen heeft het gekost om deze thesis tot stand te brengen. Het waren 5 leerzame en intensieve jaren en ik ben erg dankbaar voor alle ervaringen en inzichten die ik heb opgedaan. Ik heb het geluk gehad om vanuit verschillende disciplines begeleiding te ontvangen en wil graag een aantal mensen speciaal bedanken.

Allereerst Ian Alwayn, hartelijk dank voor je begeleiding en support tijdens het promotietraject. Daarnaast wil ik je bedanken voor de inblik in de wondere wereld van orgaantransplantatie: ik vond het heel bijzonder om als iemand zonder medische achtergrond, orgaantransplantatie van heel dichtbij mee te maken.

Catherijne Knibbe, ik keek altijd uit naar de afspraken op de vrijdagmiddag op het LACDR om nieuwe resultaten te bespreken. Je klinische perspectief was ontzettend waardevol in dit onderzoek en je enthousiasme inspireerde mij telkens weer, waarvoor dank!

Evita van de Steeg, dit onderzoek heb ik aan jou te danken! Ik heb de afgelopen jaren ontzettend veel van je creativiteit en oplossingsgerichtheid mogen leren. Daarnaast denk ik met veel plezier terug aan de congressen die we de afgelopen jaren samen hebben bezocht, dat was altijd erg gezellig!

Jeroen Dubbeld, je stond letterlijk dag en nacht klaar om mij te helpen met de humane lever- en multiorgaan perfusies. Dankzij jouw inzet hebben we kunnen laten zien dat deze nieuwe modellen ontzettend waardevol zijn voor o.a. farmacologisch onderzoek. Ik heb altijd met veel plezier met je samengewerkt!

Bijzonder veel dank wil ik uitspreken naar de patienten en donoren die hebben bijgedragen aan dit onderzoek. Onderzoek kunnen doen met humaan materiaal is een voorrecht en blijft ontzettend belangrijk voor transleerbare resultaten.

Slachterij & Vleesverwerking Visser B.V. uit Lunteren; oneindig veel dank dat we wekelijks langs mochten komen om bloed en organen op te halen voor onderzoek. Dank voor jullie behulpzaamheid en gastvrijheid.

TNO-collega's, hartelijk dank voor jullie support de afgelopen jaren! Met name Lianne, Linda, Bo en Angelique; zonder jullie hulp in het slachthuis en op het lab had ik hier nu niet gestaan. Wat was het soms toch lachen in het slachthuis; de gesprekken met de slachters en varkens die soms rakelings langs je heen vlogen. Ik kijk er met een grote glimlach op terug. Irene, dankjewel voor de vele koffie momentjes. Joanne, dank voor (wetenschappelijke) discussies op ons kantoortje in Zeist, later in de kantoortuin in Leiden. Eva, Michelle, Maria and Marit; academic buddies within TNO. Thank you for your support, coffee breaks and scientific discussions!

Studenten; Babette, Emma, Naomi, Bo, Lisa en Sophie. Dank voor jullie bijdragen aan de verschillende onderzoeken van dit proefschrift! Ik vond het erg leuk om met jullie samen te werken en te begeleiden tijdens jullie (afstudeer)stages.

Mede promovendi en PI's en onderzoekers van de afdeling translatatiechirurgie, dank! De kritische vragen tijdens de donderdagmiddag besprekingen brachten mij telkens een stapje verder. Daarnaast was het erg interessant om een inkijkje te krijgen in de klinische onderzoeken, hier heb ik veel van geleerd.

Hardloophenootjes van Phoenix atletiek en Leiden atletiek, EJC Apollo 11, T.M.S.D.C.D.C Scotia en in het speciaal Clan Teachers, Benthe en Sharon. Dank allen voor jullie steun en de afleiding van het onderzoek die ik af en toe hard nodig had: jullie hebben mij soepeltjes door mijn PhD tijd heen gesleept.

Pap en mam, dankjewel voor jullie onvoorwaardelijke steun. Het doorzettingsvermogen wat ik van jullie heb meegekregen heeft mij tot hier gebracht, daar ben ik jullie ontzettend dankbaar voor. Lieve zus en broertje, dankjewel dat jullie er (extra) voor mij waren de afgelopen jaren. Schoonfamilie, dank voor jullie steun en medeleven tijdens mijn promotietraject.

Lieve Wijnand, bedank voor je oneindige support de afgelopen jaren. Je hebt mij er doorheen gesleept, zonder jou was het niet gelukt.

