



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Advances in vascular biology: imaging of abdominal organs and skin development

Stripling, K.

Citation

Stripling, K. (2024, November 19). *Advances in vascular biology: imaging of abdominal organs and skin development*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4149838>

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/1887/4149838>

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

Samenvatting

Het menselijk lichaam bestaat uit 100.000 km bloedvaten. De kleinste bloedvaten, bekend als haarvaten, nemen ongeveer 80% van deze lengte in. Als alle haarvaten in een rechte lijn met elkaar verbonden zouden zijn, zouden ze de wereld twee keer omcirkelen! Hieruit blijkt het belang van de microvasculatuur in zowel gezondheid als ook ziekte. De microvasculatuur vormt een continu adaptieve en selectieve barrière tussen het bloed en de interstitiële vloeistof om het weefsel van zuurstof en voedingsstoffen te voorzien in ruil voor kooldioxide en afvalstoffen. Elke disfunctie van de microvasculatuur kan tot het ontstaan en de progressie van ziekten leiden, met name in sterk gevasculariseerde organen zoals de nier en de lever. Daarom is het visualiseren en evalueren van de architectuur en functie van de bloedvaten in organen die tot de buikholte behoren cruciaal voor vroegtijdige diagnose en vervolgtherapie.

Dit proefschrift bevordert het vakgebied van de vasculaire biologie door bij te dragen aan de ontwikkeling van nieuwe ultrasone beeldvormingsmodaliteiten voor het visualiseren en kwantificeren van de vasculatuur van abdominale organen met een hogere gevoeligheid. Bovendien verheldert dit proefschrift onze kennis over de huid ontwikkeling en homeostase.

Hoofdstuk 1 beschrijft hoe de microvasculatuur de ziekte-toestand kan weerspiegelen. Ziektemechanismen waarbij endotheeldisfunctie en rarefactie een rol spelen worden samengevat om geschikte vasculaire parameters te ontvouwen die worden gebruikt als uitlezing door niet-invasieve beeldvormingsmodaliteiten. We presenteren het concept van vlakke golven toegepast in ultrasnelle echografie. Verder beschrijven we de voordelen van deze beeldvormingstechnologie in vergelijking met conventionele echografie die gebaseerd is op gefocuste golven. De huidige beperkingen bij de beeldvorming van het vaatstelsel van abdominale organen werden besproken, evenals de uitdagingen voor een succesvolle klinische vertaling.

Het *eerste deel* van het proefschrift richt zich op niet-invasieve vasculaire beeldvorming van organen van de buikholte met behulp van ultrasnel Doppler ultrageluid (UFUS). De beeldvormingsprocedure en analyses worden geavanceerd, verfijnd en toegepast in pathologische muismodellen.

Hoofdstuk 2 bespreekt de microvasculatuur van de nier in gezondheid en ziekte. We richten ons op de complexiteit van de niercirculatie die wordt weerspiegeld door de verschillende vasculaire compartimenten van de cortex en medulla. In het bijzonder wordt de centrale rol van pericyten beschreven in de progressie van nierziekten door microvasculaire disfunctie en rarefactie, evenals tijdens fibrose. Om het microvasculaire defect te kunnen visualiseren, geven we een overzicht van vasculaire beeldvormingsmodaliteiten voor *ex vivo* en *in vivo* preklinische beoordeling.

Hoofdstuk 3 presenteert een nieuwe kwantitatieve beeldvormingsmethode van de nier microvasculatuur met behulp van UFUS. Vervolgens beschrijven we hoe een ultrasnel echografie apparaat werkt en hoe de verkregen beeldgegevens worden geanalyseerd. Voor dit doel gebruiken we een muismodel met systemische vaatverwijding met als doel het nierfenotype te karakteriseren. Het beeld dat naar voren komt is dat de toename van het renale bloedvo-

lume alleen detecteerbaar was onder *in vivo* perfusieomstandigheden met behulp van UFUS. Daarnaast bieden we een eerste bewijs van het concept voor niet-invasieve monitoring door UFUS voor gerichte vasculaire therapie.

Hoofdstuk 4 toont een longitudinale vervolgstudie om vasculaire destabilisatie van de nier in een muismodel met progressieve nefropathie te beoordelen. We verbeteren een beeldvorming pijplijn van het gehele orgaan om de vasculaire architectuur van de nier te kunnen beoordelen door *ex vivo* beeldvorming na optische weefsel transparantie met het doel om het nierdefect verder te karakteriseren. Met name vonden we dat vasculaire nierdestabilisatie wordt gekenmerkt door een *in vivo* toename van het bloedvolume.

Hoofdstuk 5 evalueert kwalitatief het potentieel van UFUS om vasculaire compartimenten van de lever te visualiseren. We beschrijven uitgebreid de anatomische nomenclatuur van de muis lever en de levervasculatuur. Bovendien bieden we een reproduceerbare handleiding voor kwalitatieve en kwantitatieve beoordeling van het levervaatstelsel met behulp van UFUS.

Het *tweede deel* van het proefschrift onderzoekt het moleculaire defect van de embryonale ontwikkeling en postnatale homeostase van de huid wat resulteert in een vasculair fenotype.

Hoofdstuk 6 bestudeert de rol van de proreninereceptor (PRR), ook bekend als ATP6AP2, in de ontwikkeling en homeostase van de huid na *Atp6ap2* gendeletie in keratinocyten van de epidermis. In E15,5 muisembryo's beschrijven we het optreden van veno-lymfatische afsluitingen die bloedingen en prenatale sterfte veroorzaken. Opvallend genoeg heeft dit vaatdefect een enorme impact, hoewel de barrièrefunctie van de huid bij zoogdieren pas na de geboorte nodig is. In volwassen muizen onderzoeken we het bloed- en lymfatische vaatstelsel, de huidarchitectuur, als ook de ontstekingsprocessen. We leveren het bewijs dat deletie van het *Atp6ap2* gen stress van de keratinocyten en ontsteking veroorzaakt.

Hoofdstuk 7 bespreekt de wetenschappelijke bevindingen in een bredere context op het gebied van vasculaire biologie met het oog op toekomstige klinische vertaling. Dit proefschrift brengt ons een stap dichterbij de vertaling van UFUS naar de dagelijkse klinische praktijk. In het bijzonder wordt de relevantie van kwantitatieve functionele vasculaire parameters benadrukt, in plaats van alleen maar de vasculaire architectuur te onderzoeken. Met onze onderzoekslijn willen we het bewustzijn vergroten van het feit dat het vaatstelsel een gunstige marker is voor het ontstaan en het verloop van de ziekte in de vroege stadia.

Samengevat biedt dit proefschrift een robuuste en reproduceerbare aanpak om functionele vasculaire parameters van organen van de buikholte in kaart te brengen en te kwantificeren. Het benadrukt de relevantie om het vaatstelsel als een vroege indicator voor het ontstaan en het verloop van de ziekte te gebruiken. In het algemeen is ons onderzoek erop gericht om ultrasnelle echografie beeldvorming van de nier een stap dichterbij klinische vertaling te brengen.