



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Vasculature and flow in microfluidic systems

Kramer, B.

Citation

Kramer, B. (2025, October 23). *Vasculature and flow in microfluidic systems*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4279472>

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/1887/4279472>

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

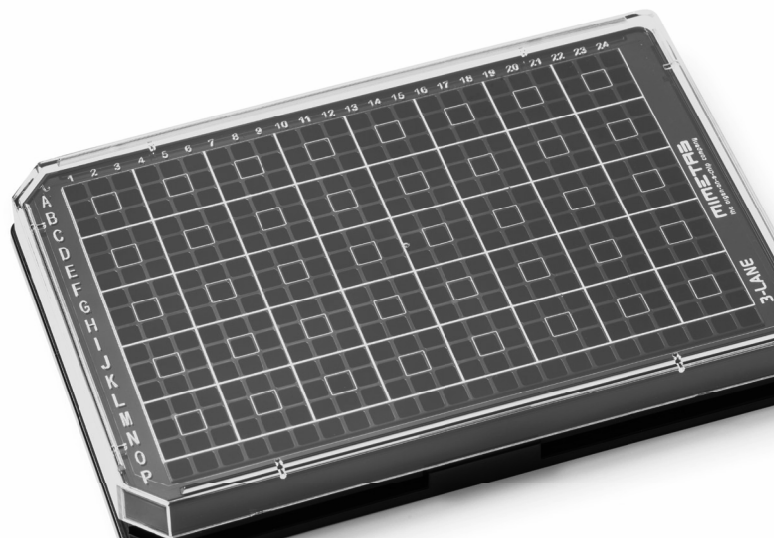
Addendum

Nederlandse samenvatting

Curriculum Vitae

List of publications

Dankwoord



Nederlandse Samenvatting

De ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen is een langdurig, kostbaar en complex proces, dat doorgaans meer dan tien jaar in beslag neemt en wordt gekenmerkt door een hoge uitval van kandidaatstoffen. Het traject begint met de ontdekking en validatie van ziekte-gerelateerde doelwitten, waarbij onderzoekers op zoek gaan naar moleculen, vaak eiwitten of genen, die een rol spelen in het ontstaan of verloop van een ziekte. Vervolgens worden duizenden tot miljoenen stoffen gescreend op hun vermogen om deze doelwitten te beïnvloeden. Slechts een klein deel van deze verbindingen blijkt in vroege in vitro experimenten en diermodellen daadwerkelijk effectief en veilig genoeg om als kandidaat-geneesmiddel verder te worden ontwikkeld.

Na deze ontdekkingsfase volgt het preklinisch onderzoek, waarin de veiligheid, werkzaamheid en farmacokinetiek van de kandidaatstoffen uitgebreid worden getest, meestal in diermodellen. Een van de grootste uitdagingen in deze fase is dat resultaten uit dierproeven vaak niet goed vertalen naar de menselijke situatie, waardoor veelbelovende stoffen alsnog kunnen falen in latere stadia. Wanneer een kandidaat voldoende potentie toont, wordt toestemming gevraagd om klinische studies bij mensen te starten. Deze klinische ontwikkeling verloopt in meerdere fasen, waarin achtereenvolgens de veiligheid, dosering, werkzaamheid en bijwerkingen van het middel bij steeds grotere groepen patiënten worden onderzocht. Ook hier zijn de uitdagingen groot: het werven van geschikte proefpersonen, het selecteren van relevante eindpunten en het voldoen aan strenge regelgeving vergen veel tijd en middelen.

Na succesvolle afronding van de klinische studies volgt een uitgebreide beoordelingsprocedure door regelgevende instanties zoals de FDA of EMA, die alle verzamelde gegevens beoordelen alvorens het middel op de markt mag komen. Zelfs na markttoelating blijft voortdurende bewaking noodzakelijk om

zeldzame of langetermijngevolgen te identificeren, wat het belang van een voorspellende preklinische en klinische fase onderstreept.

De hoge uitval in het ontwikkelingsproces en de beperkte voorspelbaarheid van bestaande preklinische modellen vormen een belangrijke belemmering voor efficiënte geneesmiddelenontwikkeling. Hier komt Organ-on-a-Chip (OoC) technologie in beeld als een veelbelovende innovatie. Deze technologie maakt het mogelijk om de complexe fysiologische en biochemische omgeving van menselijke organen op microschaal na te bootsen, door gebruik te maken van relevante celtypen, extracellulaire matrixcomponenten en microfluïdische kanalen die gecontroleerde stroming van voedingsstoffen en metaboliëten mogelijk maken. Door deze nauwkeurige nabootsing kunnen OoC-systemen bijdragen aan het verbeteren van de voorspelbaarheid van geneesmiddelresponsen, het verminderen van het gebruik van proefdieren en het versnellen van de identificatie van veelbelovende kandidaatstoffen. OoC-systemen zijn er in verschillende vormen: van complexe, lage-doorvoer systemen die zeer gedetailleerde analyses mogelijk maken, tot schaalbare, hoge-doorvoer systemen die geschikt zijn voor grootschalige screenings en automatisering. Beide benaderingen hebben hun eigen voordelen en beperkingen, maar delen het potentieel om het geneesmiddelenontwikkelingsproces fundamenteel te verbeteren.

Het onderzoek in dit proefschrift richt zich op het ontwikkelen van fysiologisch relevante modellen met behulp van Organ-on-a-Chip technologie, met speciale aandacht voor de integratie van vasculatuur en stroming. Door stroming te incorporeren kunnen belangrijke fysiologische processen, zoals het transport van moleculen, cel signalering en weefselontwikkeling, beter worden nagebootst. De centrale hypothese is dat het toevoegen van stroming aan Organ-on-a-Chip systemen essentieel is voor het accuraat simuleren van de omstandigheden in het menselijk lichaam, wat uiteindelijk leidt tot betrouwbaardere voorspellingen van geneesmiddelresponsen en een efficiënter ontwikkelingsproces.

In **hoofdstuk 2** wordt een driedimensionaal Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (PDAC) model ontwikkeld dat geschikt is om de medicijnresistentie van bestaande en nieuwe therapieën te beoordelen. Hierbij ligt de nadruk op de incorporatie van interstitiële stroming, een kenmerkend aspect van PDAC. De resultaten tonen aan dat er een significante toename in chemoresistentie is in het 3D-model met stroming vergeleken met traditionele 2D-culturen zonder stroming. Deze bevindingen benadrukken het belang van het nabootsen van fysiologische stromingscondities om de complexiteit van medicijnresponsen in vivo beter te kunnen vatten.

Hoofdstuk 3 richt zich op de ontwikkeling van een vasculatuur-on-a-Chip model voor de toxicologische beoordeling van stoffen in een vroeg stadium van atherosclerose. Er is een microvaatmodel met coronaire arteriële bloedvatcellen opgezet, waarbij de aanwezigheid van adhesiemoleculen en oxidatieve stress werd geëvalueerd. Tevens is een functionele assay ontwikkeld om de adhesie van monocytten aan het bloedvat live te beoordelen. Als proof-of-concept is het schadelijke effect van rookconditie-medium van sigaretten onderzocht, waarbij een toename van ontstekingsmarkers en monocyttenadhesie werd waargenomen, wat de bruikbaarheid van het model voor toxicologische studies onderstreept.

In **hoofdstuk 4** wordt een microvaten-on-a-chip model ontwikkeld om defecte angiogenese bij systemische sclerose (SSc) te bestuderen. Met behulp van menselijke serummonsters van SSc-patiënten is aangetoond dat het serum de vorming en stabiliteit van angiogene bloedvatuitlopers beïnvloedt. Dit model maakt het mogelijk om ziekteprocessen in een patiëntspecifieke context te onderzoeken en biedt een platform voor de ontwikkeling van gepersonaliseerde therapieën, wat een belangrijke stap is richting precisiegeneeskunde.

Hoofdstuk 5 beschrijft de ontwikkeling van een robuuste en geautomatiseerde methode voor de kwantificering van driedimensionale vasculaire netwerken in hoge doorvoer. Met behulp van confocale beeldvorming en geavanceerde beeldverwerkingstechnieken worden kenmerken van vasculaire netwerken, zoals het aantal objecten en het cumulatieve volume van angiogene uitlopers, nauwkeurig gemeten. Deze methode biedt een verbeterde precisie ten opzichte van conventionele 2D-analyses en is essentieel voor het integreren van Organ-on-a-Chip modellen in grootschalige screenings voor geneesmiddelenontwikkeling.

In **hoofdstuk 6** wordt een perspectief op de toekomst gegeven. De algemene conclusies van dit proefschrift bevestigen dat het incorporeren van stroming en vasculatuur in Organ-on-a-Chip systemen de fysiologische relevantie van deze modellen verhoogt. Dit is cruciaal voor het verbeteren van de voorspelbaarheid van geneesmiddelresponsen en toxicologische uitkomsten, wat kan bijdragen aan het verminderen van falingen in klinische fases en het versnellen van de ontwikkeling van nieuwe therapieën. De bevindingen illustreren het potentieel van de Organ-on-a-Chip technologie om de kloof te overbruggen tussen traditionele in vitro modellen, dierstudies en klinische onderzoeken. Toekomstig onderzoek zou zich kunnen richten op het verbeteren van de transleerbaarheid naar in vivo situaties, het standaardiseren van patiëntmateriaal in modellen, het integreren van geavanceerde data-analyse en het automatiseren van screenings. Deze ontwikkelingen kunnen de Organ-on-a-Chip technologie verder positioneren als een krachtige tool in de geneesmiddelenontwikkeling en gepersonaliseerde geneeskunde.