

Nederlandse samenvatting

Biomaterialen worden in verschillende medische specialismen gebruikt om weefseldefecten te herstellen. Omdat deze materialen lichaamsvreemd zijn, reageert het lichaam met een afweerreactie, ook wel vreemdlichaamreactie genoemd. Deze reactie kan complicaties bij patiënten veroorzaken en ervoor zorgen dat het biomateriaal niet goed functioneert. Macrofagen zijn de dirigenten in deze reactie, zij regelen het wondgenezingsproces. Biomaterialen zijn al jaren op de markt en er is dan ook al veel onderzoek naar gedaan. Omdat de reactie tussen patiënten en de reactie per biomateriaal verschillend is, zou het helpen over een patiënt-specifiek model te beschikken om per patiënt te kunnen testen wat het beste biomateriaal is.

In Hoofdstuk 2 wordt een literatuurstudie van de bestaande *in vitro* modellen gepresenteerd. Omdat macrofagen de dirigenten zijn van de vreemdlichaamreactie is gekeken naar *in vitro* modellen, die de invloed van biomaterialen op de polarisatie van macrofagen (pro-(M1) of anti-inflammatoir (M2)) beschrijven. Veel factoren zijn van invloed op deze polarisatie zoals poriegrootte, oppervlaktekarakteristieken en materiaaltype. Ook de manier van steriliseren en versterken van het materiaal blijken van grote invloed. Omdat elk model andere kweekomstandigheden kent, bleek het lastig de materialen met elkaar te vergelijken.

Daarom werd er een *in vitro* model opgezet met humane macrofagen geoogst uit bloed. In Hoofdstuk 3 wordt dit model beschreven waarin specifieke genen en eiwitten gevonden werden om te differentiëren tussen M1 en M2 macrofagen. Deze “markers” werden gebruikt om de reactie van macrofagen op biomaterialen te onderzoeken. In ons model zijn vier verschillende materialen gebruikt: polypropyleen, polyethyleentereftalaat, een gecombineerd biomateriaal: polyethyleentereftalaat met collageen (Parietex™ Composite) en een puur collageen biomateriaal (Permacol™). Op basis van onze markers, hadden macrofagen op polypropyleen een M2 profiel, de macrofagen op polyethyleentereftalaat een M1 profiel. Permacol™ toonde slechts een beperkte reactie van de macrofagen en polariseerden niet duidelijk.

Het meeste onderzoek, tot op heden, is in een steriel milieu uitgevoerd. Echter niet alle anatomische onderdelen van het menselijk lichaam zijn steriel, zoals bijvoorbeeld de darm- en de neuschirurgie. Hoe hier de vreemdlichaamreactie verloopt is nog niet helemaal duidelijk. Wel worden er meer complicaties gezien waarvan een voorbeeld is gegeven in het case-report in de introductie. In Hoofdstuk 4a is een *in vivo* model beschreven, waarin in ratten een gecontamineerd milieu werd gecreëerd door een darmlekkage en buikvliesontsteking te veroorzaken. Vervolgens werden zeven verschillende biomaterialen geïmplant. Na 28 en 90 dagen werd onderzocht hoe vaak infectie voorkwam en hoe de biomaterialen waren ingegroeid en/of gekrompen. Ook werd gekeken naar verklevingen in de buikholte door het biomateriaal. Hierbij werden duidelijke verschillen tussen de biomaterialen gevonden. Het doel van het onderzoek beschreven in Hoofdstuk 4b was om te onderzoeken of er in deze ratstudie verschillen te vinden zouden zijn met betrekking tot de macrofaagpolarisatie. Om die reden zijn in de biopten, genomen van de geïmplant. materialen, algemene macrofagen (CD68) en de subtypes: iNOS (M1) en CD206 (M2) aangetoond. In dit *in vivo* model werd een biomateriaal-afhankelijke reactie van macrofagen gevonden.

Omdat het ratmodel een duidelijk biomateriaal-afhankelijk verschil liet zien met betrekking tot polarisatie van macrofagen, is in Hoofdstuk 5 het *in vitro* model aangepast om materialen in een gecontamineerd/inflammatoir milieu te kunnen onderzoeken. Door het toevoegen van inflammatoire cytokines (lipopolysacharide en interferon gamma) werd een inflammatoir milieu nagebootst. Zelfs in een inflammatoir milieu werd gevonden dat de biomaterialen een biomateriaal-afhankelijke polarisatie van de macrofagen induceren.

Omdat bindweefsel-producerende cellen ook heel belangrijk zijn in de reparatie van weefsels, is in Hoofdstuk 6 het *in vitro* model gemodificeerd, waarbij naast macrofagen ook stamcellen werden gekweekt. Ook hier waren duidelijke verschillen in stimulatie door een biomateriaal waarneembaar. Met dit model is het mogelijk om de interactie tussen macrofagen en stamcellen te onderzoeken. Hierbij bleken biomaterialen op beide soorten cellen een grote invloed hebben, waarbij bovendien biomateriaal-afhankelijk effecten werden gezien.

Concluderend werden in alle beschreven kweekmodellen biomateriaal-afhankelijke polarisaties van macrofagen gezien. Dit bewijst dat de keuze voor een bepaald type biomateriaal erg belangrijk is voor de patiënt. Dit model helpt bij de keuze en kan ook nieuw ontwikkelde materialen evalueren. Hiermee zet dit onderzoek de eerste stappen naar een preoperatief toe te passen model om te bepalen welk biomateriaal het beste is voor welke patiënt.