Macrofagen en fibroblasten in de vreemd lichaam reactie

Martine Valk

s2571129

Bachelorscriptie 2017

Begeleider: dr. T.G. van Kooten

Samenvatting

Wanneer biomaterialen worden geïmplanteerd in het lichaam roept dit een reactie van het lichaam op, de zogenaamde vreemd lichaam reactie. Deze bestaat uit vijf fases: eiwitabsorptie, acute ontsteking, chronische ontsteking, de vorming van vreemd lichaam reuzencellen en de vorming van een fibreus kapsel. Deze scriptie behandelt de vijf fases en kijkt hierbij voornamelijk naar de rol van macrofagen en fibroblasten, twee hoofdrolspelers in de vreemd lichaam reactie. De vreemd lichaam reactie wordt vaak als een negatief gevolg van biomaterialenimplantatie gezien. Omdat dit gevolg (anno 2017) nog onvermijdelijk is, kijkt deze scriptie tevens naar aanpassingen van het biomateriaal die macrofagen en fibroblasten zo kunnen beïnvloeden dat de uitkomst van de vreemd lichaam reactie gunstiger is en de kans op succesvolle implantatie wordt vergroot.

Inhoud

Introductie 4
Eiwitabsorptie en de formatie van een voorlopige matrix 6
Acute ontsteking 8
Chronische ontsteking 9
Het ontstaan van vreemd lichaam reuzencellen 11
Ontstaan van fibreus kapsel 13
Discussie 15
Referenties 19

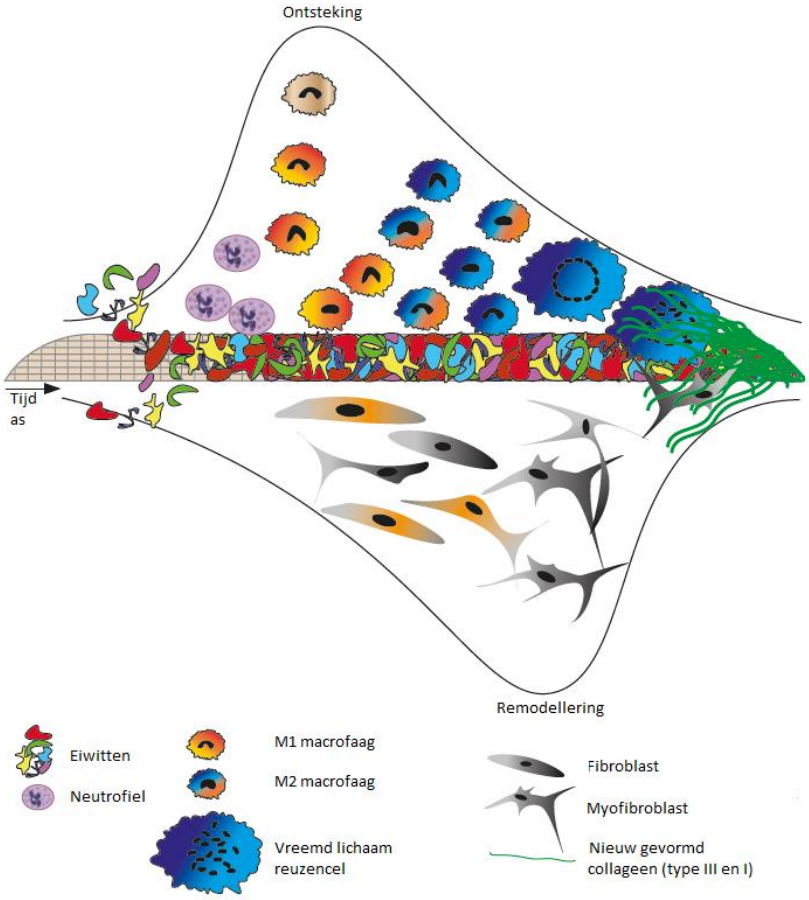
Introductie

Al honderden jaren worden in de geneeskunde materialen gebruikt die als doel hebben een bijdrage te leveren aan de gezondheid van de patiënt. In de afgelopen eeuw is er een versnelling gekomen in de vooruitgang van biomaterialen door de ontwikkeling van nieuwe materialen tijdens en na de Tweede Wereldoorlog. Deze materialen werden in eerste instantie niet ontwikkeld voor medische toepassingen en hadden daardoor ook niet altijd een succesvolle uitkomst. De materialen faalden door problemen als infectie, stijfheid, vervorming en afstoting door het ontstaan van een fibreus kapsel [1]. Vanaf de jaren zestig van de twintigste eeuw is er een ontwikkeling te zien in materialen die specifiek worden ontworpen voor medische toepassingen [2]. In het verleden werd gedacht dat deze biomaterialen inert dienen te zijn, om de reactie met het lichaam te minimaliseren [3], maar het werd duidelijk dat biomaterialen altijd een reactie oproepen van het lichaam [4,5]. Een echt inert biomateriaal bestaat dus niet. Recente ontwikkelingen houden zich daarom bezig met het ontwikkelen van materialen die de reactie van het lichaam in positieve zin kunnen beïnvloeden [3]. Deze ontwikkelingen leidden tot een nieuwe definitie van het biomateriaal, in 2009 beschreven door Williams [6]: “Een biomateriaal is een substantie die is ontworpen om een vorm aan te nemen die, alleen of als onderdeel van een complex systeem, wordt gebruikt om het verloop van elke therapeutische of diagnostische behandeling in menselijke- of diergeneeskunde te dirigeren, onder controle van interacties met componenten van levende systemen.”

De componenten die in deze definitie bedoeld worden zijn onder andere de componenten die voorkomen in de vreemd lichaam reactie. Dit is een reactie die in eerste instantie veel gelijkenis met de normale wondheling vertoont [4,5]. Normale wondheling bestaat uit vier fases: bloedstolling, ontsteking, proliferatie en uitrijping [4]. In de vreemd lichaam reactie vertaalt dit zich naar vijf in elkaar overlopende fases: eiwitabsorptie, acute ontsteking, chronische ontsteking, de vorming van vreemd lichaam reuzencellen en de vorming van een fibreus kapsel [7]. De eerste fases van de vreemd lichaam reactie hebben veel overeenkomsten met normale wondheling, maar de blijvende aanwezigheid van het implantaat zorgt er uiteindelijk voor dat er een chronische ontsteking optreedt met vreemd lichaam reuzencellen wat resulteert in de vorming van een fibreus kapsel rondom het implantaat [4,5]. Het implantaat zorgt niet alleen met zijn aanwezigheid voor chronische ontsteking, maar draagt ook bij aan de voortgang van de vreemd lichaam reactie door de eigenschappen die onlosmakelijk verbonden zijn aan het biomateriaal [1,3,7–9]. Het is daarom van belang te weten welke onderdelen van het lichaam een rol spelen in de vreemd lichaam reactie en hoe eigenschappen van het biomateriaal en de

wondomgeving deze factoren beïnvloedt, zodat daarop ingespeeld kan worden en een betere genezing en integratie gestimuleerd kan worden.

Hoofdrolspelers in de vreemd lichaam reactie zijn macrofagen [5,7,8,10] en fibroblasten [10]. Deze cellen hebben invloed op het al dan niet succesvol zijn van een implantaat doordat ze het verloop van de vreemd lichaam reactie beïnvloeden, voornamelijk in de laatste drie fases [8]. Vooral over macrofagen is veel bekend. Macrofagen zijn fagocyterende cellen die onderdeel uitmaken van het aangeboren immuunsysteem en verscheidene functies in het lichaam hebben. Ze zijn betrokken bij het opruimen van verouderde cellen, de remodellering van weefsel en de regulatie van het metabolisme. Daarnaast dragen ze ook na letsel bij aan de ontstekingsreactie door het doden van pathogenen en het reguleren van verdere reacties van het lichaam, onder andere via de uitscheiding van cytokines en chemokines [3–5]. Deze functies zijn ook binnen de vreemd lichaam reactie van belang. Macrofagen komen voor in het weefsel, waar ze zijn ontstaan tijdens de embryonale ontwikkeling, of zijn afkomstig van gedifferentieerde monocyten uit het beenmerg [3,4]. Een belangrijk kenmerk van macrofagen is dat het dynamische cellen zijn. Ze komen voor in een spectrum van polarisatietoestanden met als uiterste



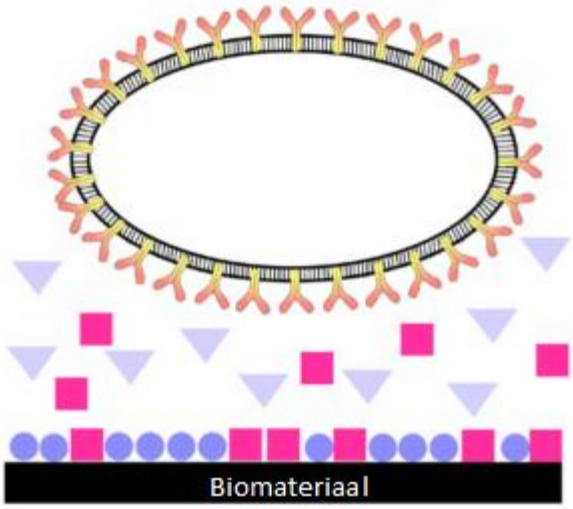
Figuur 1 (aangepast van Ploeger [4]): Een schematische samenvatting van de vreemd lichaam reactie.
Na implantatie absorberen er eiwitten op het implantaat, waarna neutrofielen aangetrokken worden. Deze trekken macrofagen aan. Deze hebben eerst voornamelijk een M1 fenotype en later een M2 fenotype. Wanneer macrofagen het materiaal niet kunnen afbreken ontstaan er vreemd lichaam reuzencellen. Tegelijkertijd worden fibroblasten aangetrokken waarvan een gedeelte differentieert naar myofibroblasten. Deze twee celtypen dragen bij aan de productie van collageen en vormen uiteindelijk een fibreus kapsel.

fenotypen de ‘klassiek’ geactiveerde M1 macrofaag, die wordt geassocieerd met ontsteking, en de ‘alternatief’ geactiveerde M2 macrofaag, die wordt geassocieerd met remodellering [4]. Fibroblasten zijn bindweefselcellen die een rol spelen bij wondheling door het vermogen om collageen aan te maken [11]. Fibroblasten komen voor in heel het lichaam en zijn afkomstig van mesenchymale cellen. Wanneer er letsel is in het lichaam produceren fibroblasten collageen ter isolatie en remodellering van het beschadigde weefsel [11]. Tevens kunnen ze differentiëren naar myofibroblasten, die een rol spelen bij het sluiten van de wond [12]. In aanwezigheid van een biomateriaal leidt de activatie van fibroblasten in de meeste gevallen tot de formatie van een fibreus kapsel rondom het implantaat [1,3–5,7,13]. Afhankelijk van het doel van het implantaat kan een fibreus kapsel wenselijk of onwenselijk zijn [3].

Om meer inzicht te krijgen over de rol van macrofagen en fibroblasten in het verloop van de vreemd lichaam reactie, worden in deze scriptie de vijf fases van de vreemd lichaam reactie besproken. Ook onderdelen van het verworven immuunsysteem zijn betrokken bij de vreemd lichaam reactie, maar in deze scriptie zal de focus liggen op het aangeboren immuunsysteem. Deze informatie wordt vervolgens gebruikt om te beschrijven hoe interacties tussen het biomateriaal en het immuunsysteem de wondheling positief kunnen beïnvloeden.

Eiwitabsorptie en de formatie van een voorlopige matrix

Wanneer een biomateriaal in het lichaam geïmplanteerd wordt is de eerste reactie van het lichaam de absorptie van eiwitten uit het bloedplasma op het oppervlak van het biomateriaal [14]. Deze reactie treedt op binnen enkele seconden en begint met de absorptie van kleine eiwitten die uiteindelijk worden vervangen door minder bewegelijke eiwitten met een hogere activiteit en affiniteit voor het oppervlak. Dit leidt tot een continu absorptie en desorptie proces van eiwitten, ook wel het Vroman effect genoemd [7,14,15]. Uiteindelijk vormt er in de meeste gevallen onder invloed van bloedplaatjes en coagulatie factoren een voorlopige matrix bestaande uit een trombus waarin fibrine dominant is [5,7,16]. Deze matrix vormt een brug tussen het implantaat en het omliggende weefsel, waarbij het cellen de mogelijkheid geeft om richting het materiaal te migreren [5,17]. Tevens bevat de voorlopige matrix groeifactoren, cytokines en chemokines die cellen zoals neutrofiele granulocyten, macrofagen en fibroblasten aantrekken [3,4]. De voorlopige matrix draagt dus met zowel structurele, biochemische als cellulaire factoren bij aan het verloop van de vreemd lichaam reactie [9,16,17].



Figuur 2 (aangepast van Horbett, in Ratner [14]): Een schematische weergave van eiwitabsorptie op het implantaat.
De eiwitten gerepresenteerd door driehoeken, vierkanten en cirkels. De cel is aangegeven als een ovaal met een dubbele fosfolipide laag waarop zich integrines bevinden. Deze kunnen de eiwitten herkennen en de activiteit van de cellen beïnvloeden.

De eiwitten op het oppervlak van het implantaat zorgen ervoor dat het materiaal herkend kan worden door integrines die zich bevinden op celoppervlakken [14]. De reacties van immuun cellen zijn dan ook niet op het biomateriaal zelf, maar op de eiwitten die zich om het materiaal gevormd hebben [7]. Desondanks is het type biomateriaal, samen met de samenstelling van het bloedplasma, een bepalende factor in de reactie van cellen zoals macrofagen omdat de oppervlakeigenschappen (onder andere de bevochtigbaarheid, topografie en chemische samenstelling) van het materiaal bepalend zijn voor het type eiwit dat eraan bindt en de organisatie en structuur die de eiwitten aannemen op het oppervlak [4,7]. Niet alleen de samenstelling van de eiwitten heeft invloed op de reactie van cellen, maar ook de concentratie en organisatie van de eiwitten op het oppervlak is van belang voor de reactie van immuun cellen [18,19].

Veel genoemde voorbeelden van eiwitten die hechten aan biomaterialen zijn onder andere albumine, fibrinogeen, fibronectine, kininogeen, globuline, vitronectine en complementfactoren [4,7,9,20,21]. Fibrinogeen kan fagocyten activeren en een ontstekingsreactie initiëren [20]. Tevens kan fibrinogeen bloedplaatjes die betrokken zijn bij de vorming van de voorlopige matrix aan zich binden, waardoor deze geactiveerd worden en samen met trombine fibrinogeen omzetten in fibrine, wat uiteindelijk de hoofdstructuur van de voorlopige matrix wordt [7,20]. De activeerde bloedplaatjes scheiden bovendien ook signaalstoffen uit die monocyten en macrofagen naar de plaats van implantatie laten migreren en ontsteking initiëren [21]. Complementfactoren activeren granulocyten en monocyten en stimuleren de uitscheiding van reactieve zuurstof moleculen (ROS), die degradatie van een materiaal bevorderen [20], maar ook tot weefselschade kunnen leiden [22]. Fibronectine en vitronectine worden geassocieerd met de fusie van macrofagen tot vreemd lichaam reuzencellen, maar gelden ook als eiwitten die celadhesie kunnen bevorderen, hetgeen kan leiden tot betere integratie [7,20]. Het micromilieu van de wond draagt

ook bij aan of een eiwit ontsteking of heling stimuleert, wat zichtbaar wordt in de tegengestelde functies van fibronectine en vitronectine [20].

De geabsorbeerde eiwitten zorgen ervoor dat integrine receptoren op cellen het biomateriaal kunnen herkennen [14]. Dit lokt een reactie van het immuunsysteem uit. Een implantaat dat geen eiwitten absorbeert zou *non-fouling* zijn, omdat het deze reactie niet uitlokt [1]. Ideaal gezien heeft een implantaat dus geen of minimale eiwitabsorptie. Oppervlakvariabelen als bevochtigbaarheid, topografie, elasticiteit, chemische samenstelling en lading kunnen de absorptie van eiwitten reguleren [7]. Voorbeelden van materialen die weinig tot geen eiwitabsorptie hebben zijn poly-2-hydroxyethyl (PHEMA) en poly(carboxybetaine methacrylate) (PCBMA) door respectievelijk een hydrofiel karakter en de aanwezigheid van zwitterionen, maar ook deze materialen zijn niet volledig *non-fouling* [23]. Een andere benadering is om in plaats van het voorkomen van eiwitabsorptie selectieve eiwitabsorptie te stimuleren. Biomaterialen lokken hoe dan ook een reactie van het immuun systeem uit. Bovenstaande oppervlakvariabelen kunnen naast het afweren van eiwitten ook gebruikt worden om selectief eiwitten te absorberen die door gunstige stimulatie van bijvoorbeeld macrofagen en fibroblasten tot een goede wondgenezing leidt. Om dit te bereiken kunnen ook al voor implantatie eiwitten en peptiden op het materiaal worden aangebracht [1,24].

Acute ontsteking

De acute ontstekingsreactie wordt geïnitieerd door signaalstoffen afkomstig van beschadigde cellen en de voorlopige matrix [5,7]. Deze fase van de vreemd lichaam reactie wordt gekenmerkt door de dominante influx en aanwezigheid van neutrofielen. De duur van de acute ontsteking is meestal niet langer dan één week, afhankelijk van de omvang van het letsel [9]. Wanneer de acute ontsteking langer dan een week duurt is er waarschijnlijk sprake van een infectie of toxiciteit van het materiaal [5]. Door de implantatie degranuleren mestcellen en wordt histamine vrijgegeven. Hierdoor worden neutrofielen aangetrokken tot het biomateriaal [9]. De neutrofielen worden tevens aangetrokken door *damage-associated molecular patterns* (DAMP) zoals ATP, urinezuur en bioactieve lipiden [7]. Daarnaast wordt migratie, adhesie en activatie van cellen in de acute ontsteking gereguleerd door het oppervlak van het biomateriaal en de geabsorbeerde eiwitten op het oppervlak [7].

Neutrofielen degraderen cel resten en de extracellulaire matrix [5]. Ook fagocyteren ze micro-organismen en lichaamsvreemde stoffen. In het geval van een biomateriaal wordt het lichaamsvreemde

materiaal, alhoewel afhankelijk van de eigenschappen van het materiaal, meestal niet gefagocyteerd. Desondanks hechten neutrofielen na herkenning wel aan het materiaal. Ze kunnen daarnaast degradatieproducten uitscheiden in een poging het materiaal af te breken [13]. Verder zijn neutrofielen mede verantwoordelijk voor het verwerven en activeren van macrofagen betrokken bij de chronische ontsteking [25].

Door acute ontsteking te voorkomen zou het vervolg van de vreemd lichaam reactie ook voorkomen kunnen worden. In praktijk is dit niet mogelijk omdat er bij het implanteren van een biomateriaal door letsel altijd signaalstoffen vrij komen die weefselherstel initiëren. Wel zou het biomateriaal aangepast kunnen worden zodat het niet als lichaamsvreemd wordt ervaren en het weefsel rondom het implantaat normaal herstel ondervindt. Door het oppervlak aan te passen met bioactieve moleculen als groeifactoren en antilichamen kan betere integratie worden bereikt [5]. Een voorbeeld hiervan is een oppervlak bedekt met CD47, wat door het lichaam wordt herkend als 'zelf' en herkenning door immuun cellen vermindert [24,26].

Chronische ontsteking

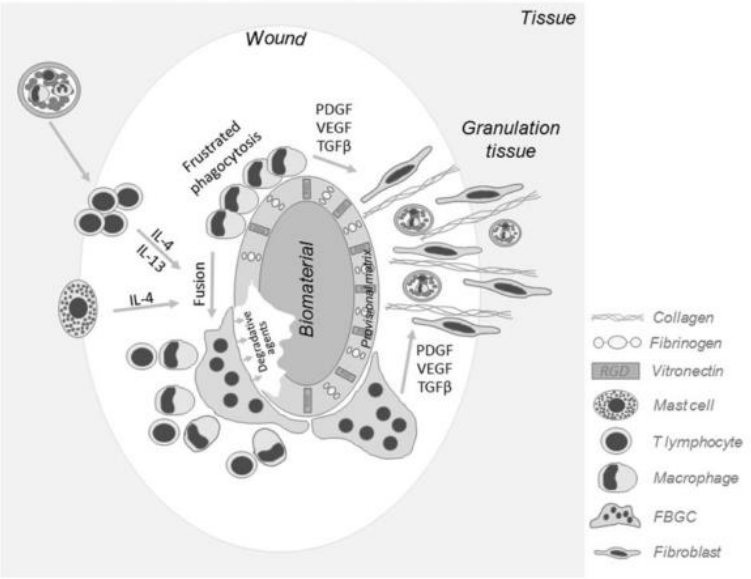
De chronische ontsteking wordt gekarakteriseerd door de aanwezigheid van lymfocyten en macrofagen en duurt, wanneer er geen infectie is, meestal niet langer dan drie weken [4,7,9]. Gedurende de acute ontsteking scheiden neutrofielen cytokines zoals interferon gamma (IFN- γ) en chemokines zoals *monocyte chemo-attractant protein* (MCP) uit die monocyten, macrofagen en lymfocyten naar het biomateriaal brengen en activeren [3,25]. Ook signaalstoffen van bloedplaatjes en mestcellen en complementfactoren als *transforming growth factor beta* (TGF- β), *platelet-derived growth factor* (PGDF) en *macrohage inflammatory proteins* (MIPs) trekken monocyten en macrofagen aan en differentiëren monocyten naar macrofagen [7,13,25,27]. Macrofagen hebben in deze fase vooral een ontstekingsbevorderend M1 fenotype en scheiden cytokines en chemokines uit die meer macrofagen en lymfocyten verwerven [17]. Neutrofielen gaan in apoptose en worden opgeruimd door macrofagen, waarbij macrofagen het dominante celtype worden [4,19]. Aangekomen bij het implantaat hechten macrofagen zich met integrines aan het biomateriaal, via de eiwitten in de voorlopige matrix [7,9]. Deze adhesie zorgt voor intracellulaire signalen die het gedrag van de macrofaag reguleren [9]. Door middel van onder andere matrixmetalloproteases (MMPs) proberen macrofagen het materiaal binnen te

dringen en te degraderen [4]. Tegelijkertijd scheiden ze een variatie aan cytokines en chemokines uit die het verloop van de ontstekingsreactie reguleren.

Het type signaalstoffen dat macrofagen uitscheiden is afhankelijk van de polarisatietoestand waarin ze zich bevinden. De M1 macrofaag wordt geassocieerd met letsel en ontstekingsbevorderende reacties terwijl de M2 macrofaag wordt beschouwd als ontstekingsremmend en wordt geassocieerd met remodellering [4]. Gedurende het eerste gedeelte van de chronische ontsteking nemen macrofagen een M1 fenotype aan, geïnduceerd door cytokines zoals interferon gamma (IFN-γ) of microbiële producten zoals lipopolysacheride (LPS) [3,9,28]. De polarisatiefenotypen van macrofagen zijn omkeerbaar [28]. Onder invloed van interleukine-4 (IL-4) en interleukine-13 (IL-13) afkomstig van basofielen, mestcellen en andere granulocyten nemen macrofagen tijdens het vervolg van de chronische ontsteking een M2 fenotype aan [3,9]. Deze M2 macrofagen dragen bij aan wondheling en remodellering, mede doordat ze fibroblasten verwerven en activeren [4,9].

M1 macrofagen scheiden ontstekingsbevorderende cytokines en chemokines uit zoals IL-1, IL-6, IL-12, tumornecrosefactor alfa (TNF-α) en IL-8 [3,9] en dragen bij aan het doden van pathogenen door ijzerrestrictie en fagocytose [3]. Ze zijn echter ook schadelijk voor de omgeving van het implantaat door de reactieve zuurstof moleculen die ze uitscheiden [3]. In een goed verlopend helingsproces ontstaat op een gegeven moment de omslag van M1 naar M2 macrofagen. Twee tot vier weken na de implantatie zijn er in verhouding meer M2 macrofagen dan M1 macrofagen [27]. M2 macrofagen scheiden in plaats van ontstekingsbevorderende cytokines ontstekingsremmende cytokines en chemokines uit zoals IL-10 en TGF-β. Tevens stimuleren M2 macrofagen mannose receptoren die betrokken zijn bij de vorming van vreemd lichaam reuzencellen in de vierde fase van de vreemd lichaam reactie [9]. Ook produceren M2 macrofagen eiwitten van de extracellulaire matrix zoals fibronectine waarvan wordt gedacht dat ze een bijdrage leveren aan weefsel remodellering en wondgenezing [5,9]. Weefsel remodellering wordt ook bevorderd door fibroblast activatie middels *pro-fibrogenic* factoren zoals TGF-β, PDGF en *CC chemokine ligand 18* (CCL18) [10,29]. Deze factoren stimuleren collageenproductie en proliferatie van fibroblasten. Wanneer het geïmplanteerde materiaal afbreekbaar is duurt de chronische ontsteking vaak langer dan drie weken, omdat deze aanwezig blijft totdat het materiaal volledig is gedegradeerd [4,5]. Bij een niet niet-afbreekbaar materiaal wordt er vaak een fibreus kapsel gevormd [1]. Dit zal verder worden besproken bij fase vijf. Ondanks dit fibreuze kapsel kan de chronische ontsteking blijven bestaan voor de levensduur van het implantaat [13].

Omdat M1 macrofagen leiden tot littekens, kapselformatie en vochtophoping en M2 macrofagen leiden tot de verwerving van stamcellen, proliferatie van fibroblasten en constructieve weefsel remodellering [30] is een M2 fenotype gewenst, al hoewel beide fenotypen cruciaal zijn, voor een goed verloop van de vreemd lichaam reactie [4]. Macrofaagactivatie en polarisatie wordt vooral beïnvloed door oplosbare factoren [27], maar ook het biomateriaal zelf is van belang bij de regulering van het polarisatiefenotype van macrofagen in de chronische ontsteking [3]. In het artikel van Sridharan et al. [3] worden verschillende materiaaleigenschappen genoemd die invloed uitoefenen op het fenotype van macrofagen. Grotere stijfheid van het materiaal leidt in het algemeen tot meer macrofagen. Micro en nano topografie hebben invloed op de uitspreiding en vorm van macrofagen en daarmee het fenotype van de macrofagen, waarbij M2 macrofagen een meer uitgespreide vorm op het materiaal hebben [31].



Figuur 3 (uit Klopfleisch en Jung [7]): Een schematische weergave van fase 3 en 4 van de vreemd lichaam reactie.
Macrofagen proberen het oppervlakte te fagocyteren. Macrofagen worden gestimuleerd door IL-4 en IL-13 en vormen vreemd lichaam reuzencellen. Door middel van PDGF, VEGF en TGF-β activeren macrofagen en vreemd lichaam reuzencellen fibroblasten. Dit leidt in fase 5 tot de vorming van een granulatieweefsel en uiteindelijk een collageenrijk kapsel.

Het ontstaan van vreemd lichaam reuzencellen

Een van de belangrijkst kenmerken van de vreemd lichaam reactie is het ontstaan van vreemd lichaam reuzencellen bij het oppervlak van het materiaal [4,7,17,19,32,33]. Dit zijn cellen die zijn ontstaan door de fusie van aan biomateriaal gehechte macrofagen [9] en kunnen tot wel 1 millimeter groot worden en enkele tientallen kernen bevatten [4,7]. Wanneer een vreemd lichaam geïmplanteerd wordt zullen macrofagen dit in eerste instantie proberen af te breken via fagocytose, zoals ze ook bij bacteriën en andere pathogenen zouden doen [7]. Bij biomaterialen tot 5 µm zullen macrofagen er meestal in slagen het materiaal te fagocyteren [9]. Echter, de meeste biomaterialen zijn vele malen groter dan dit. Daarom fuseren macrofagen om het fagocyterende vermogen proberen te vergroten [4,5,9]. Tevens fuseren

macrofagen in een poging apoptose veroorzaakt door het biomateriaal te voorkomen [9,34]. Er treedt vervolgens 'gefrustreerde fagocytose' op waarbij de vreemd lichaam reuzencellen het implantaat proberen af te breken [19]. Bij een biodegradeerbaar materiaal zal de aanwezigheid van vreemd lichaam reuzencellen uiteindelijk leiden tot succesvolle degradatie van het materiaal, waarna een normale wondgenezing kan optreden. Bij een niet degradeerbaar materiaal zal de vorming van vreemd lichaam reuzencellen geen effect hebben en zal er uiteindelijk een kapsel gevormd worden [4]. Zo lang het biomateriaal nog wordt herkend door het omliggende weefsel blijven de vreemd lichaam reuzencellen bestaan [7]. Opvallend is dat vreemd lichaam reuzencellen voorkomen bij zowel synthetische als natuurlijke biomaterialen [8].

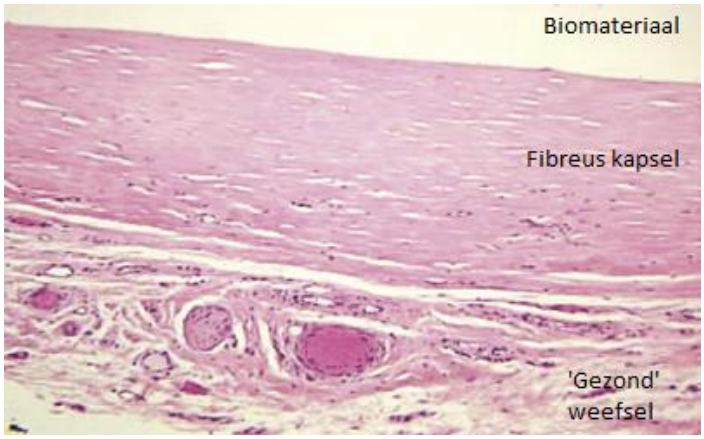
Macrofaagfusie wordt geïnduceerd door onder andere IL-4 en IL-13 [9]. Deze stimuleren mannose receptoren [9,35]. Beide aan de fusie deelnemende cellen dienen met IL-4 gestimuleerd te zijn om fusie te ondergaan [9]. Ook *dendritic cell-specific transmembrane protein* (DC-STAMP), E-cadherine en CD44 zijn belangrijk voor fusie [4]. β_1 integrines zijn betrokken bij de fusie van macrofagen onder invloed van IL-4, terwijl β_2 integines van belang zijn voor de initiële adhesie die macrofagen het juiste fenotype te geven om fusie te kunnen ondergaan [9]. Aangezien deze adhesie wordt beïnvloed door de eiwitten op het oppervlak en daarmee ook door het oppervlak zelf, hebben fysische en chemische eigenschappen en de bevochtigbaarheid van het materiaal invloed op het verloop van de vorming van vreemd lichaam reuzencellen [4,36]. Toenemende stijfheid van het materiaal [4] en het eiwit vitronectine stimuleren de formatie van vreemd lichaam reuzencellen [9,36]. De fusie van macrofagen hangt uiteindelijk af van een combinatie van de signaalstoffen en het oppervlak van het materiaal.

Wanneer een vreemd lichaam reuzencel aan het oppervlak van een biomateriaal bindt ontstaat er een micromilieu tussen de cel en het materiaal waarin reactieve zuurstof moleculen, degradatie enzymen en zuren worden uitgescheiden om het biomateriaal af te breken. Het is afhankelijk van het biomateriaal of deze acties effectief zijn [9,36]. Naast de fagocyterende functie scheiden vreemd lichaam reuzencellen ook signaalstoffen uit die het verloop van de vreemd lichaam reactie beïnvloeden [32]. Vreemd lichaam reuzencellen lijken over soortgelijke polarisatiefenotypes te beschikken als hun voorlopers, de macrofagen, en kunnen zowel ontstekingsbevorderende als ontstekingsremmende signaalstoffen uitscheiden [8,19]. Gedurende de eerste maand van de vreemd lichaam reactie scheiden ze voornamelijk IL-1 en TNF-α uit, terwijl dit later in de vreemd lichaam reactie vooral TGF-β en VEGF is [8,9]. Vreemd lichaam reuzencellen dragen hierdoor bij aan zowel de chronische ontstekingsfase als de remodelleringsfase van de vreemd lichaam reactie.

Door de schadelijke degradatiefactoren die vreemd lichaam reuzencellen uitscheiden, worden de cellen gezien als een ongewenst onderdeel van de vreemd lichaam reactie. Om degradatie door vreemd lichaam reuzencellen, maar ook door macrofagen, te voorkomen, kunnen er antioxidanten aan het biomateriaal worden toegevoegd. Deze voorkomen afbraak door reactieve zuurstof moleculen [7,9].

Ontstaan van fibreus kapsel

In de meeste gevallen van de vreemd lichaam reactie is de laatste fase de vorming van een fibreus kapsel [4,13]. Het kapsel bestaat hoofdzakelijk uit collageen en scheidt het lichaamsvreemde materiaal af van de rest van het lichaam om verdere ontsteking te voorkomen en de vreemd lichaam reactie tot een einde te brengen [5]. De belangrijkste cellen in het tot stand komen van het fibreuze kapsel zijn de fibroblasten. Na letsel migreren deze cellen naar de wond en worden ze geactiveerd door macrofagen en vreemd lichaam reuzencellen [7]. Wanneer ze geactiveerd zijn scheiden de fibroblasten collageen type III uit wat samen met andere componenten van de extracellulaire matrix, macrofagen en bloedvaten een losmazig granulatieweefsel vormt [4]. Dit granulatieweefsel wordt in te vreemd lichaam reactie geleidelijk omgezet naar een minder cellulair, sterker kapsel bestaande uit voornamelijk collageen type I [4]. Bij dit proces zijn ook myofibroblasten betrokken, gedifferentieerde fibroblasten die kenmerken hebben van de gladde spiercel en in een normaal helingsproces bijdragen aan het samentrekken van weefsel en daardoor het sluiten van de wond [4,13]. In de vreemd lichaam reactie kan de aanwezigheid van myofibroblasten nadelig zijn omdat de contractie eigenschappen van dit celtype tot vervorming van het biomateriaal kunnen leiden [1]. Het collageenkapsel kan, afhankelijk van het biomateriaal, tot 50-200 µm dik worden [4,32].



Figuur 4(aangepast uit Anderson, in Ratner, 2012 [16]): Histologische afbeelding van fibreus kapsel.
Bovenin bevindt zich het biomateriaal dat wordt afgescheiden van het gezonde weesel door een fibreus kapsel.

Wanneer er letsel optreed door implantatie van een biomateriaal worden onder andere TGF-β en PDGF uitgescheiden door macrofagen en vreemd lichaam reuzencellen om fibroblasten aan te trekken en te activeren [1,32]. Dit gebeurt al binnen de eerste

dagen van de vreemd lichaam reactie [13]. Via integrines hechten fibroblasten aan het biomateriaal, waarbij intracellulaire signalen ontstaan die het gedrag van de cel beïnvloeden [11]. Er wordt een granulatieweefsel gevormd dat wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van macrofagen en fibroblasten en wordt van het biomateriaal gescheiden door een laag monocyten, macrofagen en vreemd lichaam reuzencellen [9]. Het granulatieweefsel bestaat eerst vooral uit proteoglycanen en later uit collageen type III, uitgescheiden door fibroblasten [13]. Onder invloed van TGF-β differentiëren fibroblasten naar myofibroblasten [11,12,37]. Ook de mechanische eigenschappen van de omgeving, dat wil zeggen het biomateriaal en het granulatieweefsel, dragen bij aan de differentiatie van fibroblasten naar myofibroblasten [4,12,37]. Samen met macrofagen zorgen de fibroblasten en myofibroblasten ervoor dat het granulatieweefsel wordt omgezet naar een fibreus kapsel met meer collageen. Macrofagen scheiden MMPs uit die collageen type III afbreken en ondertussen vormen fibroblasten en myofibroblasten collageen type I. Bij normale wondheling is dit de eindfase en gaan fibroblasten in apoptose waarna fibrolytische macrofagen het weefsel remodelleren, de hoeveelheid collageen afneemt en er gezond weefsel ontstaat. Bij de vreemd lichaam reactie blijft collageen geproduceerd worden door fibroblasten en afgebroken door macrofagen [7]. Het stijve, minder cellulaire collageenkapsel dat hierdoor ontstaat is het laatste stadium van de vreemd lichaam reactie. Tevens kan een langdurige aanwezigheid van M1 macrofagen leiden tot een te grote hoeveelheid cross-links in het kapsel waardoor het stijver en onafbreekbaar wordt. De dikte van het kapsel hangt af van het biomateriaal zelf, macrofagen, fibroblasten, myofibroblasten en de aanwezigheid van pro-fibrotische factoren [4].

Afhankelijk van het doel van het implantaat kan een fibreus kapsel wenselijk of onwenselijk zijn [3]. Een implantaat kan ter permanente vervanging dienen, waarbij minimale ontsteking en de vorming van fibreus weefsel gewenst is of het kan gebruikt worden voor initiële steun waarbij weefselaanmaak wordt gestimuleerd en het implantaat uiteindelijk degradeert [3,4]. Maar ook in situaties waar het implantaat een permanente functie heeft is kapselvorming niet altijd gewenst, omdat het kan leiden tot ongewenste afscherming van het lichaam waardoor interacties niet meer mogelijk zijn [1]. Bovendien kan een stijf kapsel leiden tot deformatie, mechanische stress en uiteindelijk falen van een implantaat [4].

Een gewenste uitkomst van de vreemd lichaam reactie is over het algemeen niet de vorming van een fibreus kapsel, maar constructieve remodellering waarin het weefsel rondom het implantaat lijkt op een gezonde, ‘normale’ extracellulaire matrix, zoals ook bij wondgenezing zonder de aanwezigheid van een biomateriaal wordt gezien [5,13]. DiEgidio et al. [1] noemen verschillende interventies die zouden kunnen bijdragen aan het verminderen van kapselvorming en stimuleren van weefsel remodellering. De

fysische, topografische en oppervlak eigenschappen van het materiaal kunnen aangepast worden om kapsel formatie te verminderen, maar ook aanpassing van het systematische of lokale immuunsysteem kan hier een bijdrage aan leveren. Bij de aanpassing van het immuunsysteem gaat het over het toedienen van signaalstoffen zoals TGF-β of remmers, waardoor het voorkomen van fibroblasten en de differentiatie naar myofibroblasten verminderd wordt. Hierbij wordt de voorkeur gegeven aan lokale toediening aangezien systematische toediening het hele immuunsysteem aanpast, dus ook op de plekken waar het wel functioneel dient te zijn. Het lijkt vooral van belang de eerdere fases van de vreemd lichaam reactie tegen te gaan, waardoor het implantaat niet wordt opgemerkt en fibroblasten alleen bijdragen aan herstel van het weefsel en niet aan de inkapseling van het implantaat.

Discussie

Door de toenemende ontwikkelingen binnen de biomaterialen van de afgelopen 30 à 40 jaar [5] wordt er op dit moment veel onderzoek gedaan naar biomaterialen en de verhouding tot het lichaam. Desondanks bestaan er nog veel onduidelijkheden over de vreemd lichaam reactie en de rol van de cellen die hierbij betrokken zijn. Deze scriptie heeft een overzicht gegeven van de vreemd lichaam reactie en de rol die twee belangrijke hoofdrolspelers, de macrofaag en de fibroblast, hierin spelen. Macrofagen dragen bij aan de chronische ontsteking en de vorming van vreemd lichaam reuzencellen en kunnen de ontsteking bevorderen, maar ook remmen, afhankelijk van het fenotype dat ze aannemen. Tevens stimuleren macrofagen fibroblasten die belangrijk zijn bij de vorming van een fibreus kapsel door het vermogen collageen uit te scheiden. Er zijn echter nog meer cellen die een rol spelen en hier niet uitgebreid aan bod zijn gekomen. Hierbij horen cellen van het aangeboren immuunsysteem, waaronder neutrofielen, mestcellen en dendritische cellen, maar ook cellen uit het adaptieve immuunsysteem, namelijk lymfocyten [5,7]. Daarnaast heeft deze scriptie zich beperkt in het noemen van signaalstoffen en functies van de behandelde cellen. Dit is omdat er nog veel onduidelijkheid bestaat tussen verschillende review artikelen over welke stoffen belangrijk zijn in de vreemd lichaam reactie. De voornaamste stoffen zijn genoemd en in de toekomst zal hier een uitgebreider beeld over gegeven kunnen worden. De vreemd lichaam reactie is een complex proces en er is meer onderzoek nodig om te bepalen welke stoffen betrokken zijn bij de vreemd lichaam reactie en met name welke rol ze hierin vervullen. Daarnaast kan er bij een vervolg studie behalve naar voornamelijk paracriene contacten ook gekeken worden naar juxtacriene processen bij de reactie op biomaterialen.

Het is algemeen geaccepteerd dat macrofagen een belangrijke regulerende functie in de vreemd lichaam reactie hebben. Desondanks zijn nog niet alle onduidelijkheden opgehelderd in de literatuur. Zo is de classificering van macrofagen in M1 en M2 fenotypes problematisch, omdat deze wel eens wordt beschreven als een in vitro artefact [1]. Daarnaast betreft het macrofaag fenotype meer een spectrum dan twee losse fenotypen. Dit betekent dat de meeste cellen eigenschappen hebben die zowel ontstekingsbevorderend zijn als ontstekingsremmend. Bij in vitro onderzoek wordt uitgegaan van of het M1 fenotype of het M2 fenotype. Aangezien dit in vivo niet zo eenvoudig ligt is het moeilijk te zeggen of in vitro effecten ook in het lichaam worden aangetroffen. Verder bestaat er een discussie of macrofagen wel daadwerkelijk regulerende cellen zijn in de vreemd lichaam reactie of dat de rol zie ze innemen voornamelijk een effect is van andere regulerende cellen. Hetzelfde kan gezegd worden over fibroblasten. Zijn dit echt belangrijke cellen of zijn ze slechts een bijkomend effect van de activiteit van macrofagen. Desondanks beïnvloeden en reguleren macrofagen en fibroblasten elkaar [27], waardoor het toch beide regulerende cellen lijken te zijn.

Daarnaast bestaat er nog discussie over vreemd lichaam reuzencellen. Ze zijn een belangrijk kenmerk van de vreemd lichaam reactie, maar er is erg weinig bekend over welke functie deze cellen precies vervullen. Ook is er onduidelijkheid over het fenotype van vreemd lichaam reuzencellen. In deze scriptie is aangenomen dat de reuzencellen het resultaat kan zijn van de fusie van zowel M1 als M2 macrofagen. Dit is met name omdat macrofaagfusie wordt gestimuleerd door dezelfde signaalstoffen die M2 polarisatie initiëren, namelijk IL-4 en IL-13, maar de vreemd lichaam reuzencellen tegelijkertijd het fagocyterende vermogen van het lichaam te moeten vergroten, waardoor ze meer gelijkenis met M1 macrofagen hebben. Er wordt dus aangenomen dat alle reuzencellen die ontstaan na implantatie van een biomateriaal vreemd lichaam reuzencellen genoemd kunnen worden. In een artikel van Barbeck et al. [8] wordt een onderscheid gemaakt tussen *biomaterial-associated multinucleated giant cells* en de vreemd lichaam reuzencel, waar de eerste beide fenotypen vertonen en de laatste alleen een ontstekingsbevorderend M1 fenotype. Dit illustreert dat er onduidelijkheid blijft bestaan over de functie van vreemd lichaam reuzencellen en of wat in deze scriptie een vreemd lichaam reuzencel wordt genoemd daadwerkelijk de functies heeft die genoemd worden. Daarnaast is er nog niet voldoende bekend over de signalen die macrofaagfusie initiëren. In vitro zijn IL-4 en IL-13, aangetoond, maar IL-13 lijkt in vivo niet aanwezig te zijn. Bovendien zijn er naast deze interleukines nog een groot aantal andere factoren wat bij kan dragen aan de fusie van macrofagen.

In deze scriptie is ook aandacht besteed aan hoe de kennis over de cellen betrokken bij de vreemd lichaam reactie deze in positieve zin kan beïnvloeden. Hiervoor is het belangrijk te weten wat precies de vreemd lichaam reactie is en wat als ideale uitkomst van deze reactie wordt gezien. De vreemd lichaam reactie onderscheidt zich van wondgenezing voornamelijk op het gebied van eiwitabsorptie, de vorming van vreemd lichaam reuzencellen en de afzetting van een fibreus kapsel. Door veel auteurs worden deze processen samen als de vreemd lichaam reactie gezien, die een onderdeel vormt van normale wondgenezing bij biomaterialen [9,38]. Andere auteurs, waaronder deze scriptie, beschouwen de vreemd lichaam reactie als een alternatieve wondheling waaronder ook acute en chronische ontsteking en eventuele remodellering tot gezond weefsel valt [3,4,7]. Onduidelijkheid over de definitie van de vreemd lichaam reactie dient in de toekomst opgehelderd te worden.

Dit sluit aan op het volgende punt, namelijk wat de ideale uitkomst van een vreemd lichaam reactie is. Als we kapselvorming als een eigenschap beschouwen die onlosmakelijk is verbonden aan de vreemd lichaam reactie, zou dat betekenen dat bij een vreemd lichaam reactie dus nooit gezond weefselherstel zou kunnen optreden. De vreemd lichaam reactie dient volledig afwezig te zijn voor remodellering van weefsel. Dat staat tegenover wat op dit moment een groot aandachtspunt is binnen biomaterialen onderzoek, namelijk het aanpassen van biomaterialen om de vreemd lichaam reactie in een remodellering richting te manipuleren. Een verklaring hiervoor is dat complete afwezigheid van een vreemd lichaam reactie (nog) niet mogelijk is en dat daarom wordt gezocht naar een manier om het weefsel in de juiste richting te sturen. Los van de definitie bestaat er nog de vraag wat deze remodellering precies inhoud en wat het eindpunt van een vreemd lichaam reactie dient te zijn. Bij sommige biomaterialen zou een kapsel gunstig zijn, terwijl bij andere materialen een ‘normale’ extracellulaire matrix is gewenst. Dit hangt grotendeels af van de functie die het implantaat dient te vervullen, de gewenste levensduur van het implantaat en de locatie in het lichaam. Voor bijvoorbeeld een heupimplantaat dient het implantaat stevig vast te zitten wat bereikt kan worden met een compact kapsel of een extracellulaire botmatrix die tegen het materiaal aangroeit. Voor een abdominale hernia meshimplantaat daarentegen is een stijf kapsel juist ongewenst, omdat soepele beweging mogelijk moet blijven. Om kapselvorming te voorkomen kunnen bepaalde signaalstoffen onderdrukt worden, maar dit zal ook invloed hebben op de normale wondhelingsrespons. Er is meer onderzoek nodig naar wat de ideale uitkomst van de vreemd lichaam reactie is en hoe dit bereikt kan worden.

Naar het manipuleren van de vreemd lichaam reactie wordt al veel onderzoek gedaan. Op dit moment gaat dat onderzoek veelal over fysische en chemische aanpassingen van een biomateriaal, maar in de

toekomst zal er meer gekeken worden naar de toevoeging van bioactieve onderdelen zoals cellen en eiwitten. Over de effecten van deze aanpassingen bestaat nog discussie. Zo tonen sommige onderzoeken aan dat aanpassingen aan het oppervlak en fysische eigenschappen effect kunnen hebben op bijvoorbeeld kapseldikte, terwijl anderen dit effect niet observeren. Bovendien gaan veel van de onderzoeken op dit moment over in vitro effecten en de vraag blijft bestaan of deze effecten ook in vivo bestaan. Er is nog veel onderzoek nodig met dierlijke modellen om te bepalen wat precies te effecten zijn van aanpassingen van het biomateriaal en hoe we deze in ons voordeel kunnen gebruiken.

Bij het onderzoek wat al wel uitgevoerd is wordt veelal gekeken naar de invloed van het biomateriaal op eiwitabsorptie, herkenning van het biomateriaal door immuun cellen, macrofaag polarisatie, formatie van vreemd lichaam reuzencellen en het ontstaan van een fibreus kapsel. Deze factoren hebben met elkaar te maken doordat het ene, zoals eiwitabsorptie en biomateriaal herkenning, leidt tot het andere, macrofaag en fibroblast activatie en initiatie van macrofaag fusie. Over het algemeen wordt verondersteld dat het oppervlak van het biomateriaal zo gemaakt wordt dat het direct of via geabsorbeerde eiwitten de macrofagen naar een M2 fenotype aanstuurt, de vorming van vreemd lichaam reuzencellen vermindert en differentiatie van fibroblasten naar myofibroblasten voorkomt. Het zijn processen die ondanks dat ze veelal beschreven zijn, nog steeds onduidelijkheden bevatten. Zo wordt er van eiwitabsorptie verondersteld dat dit de schakel is tussen het biomateriaal en het lichaam. Er is daarentegen ook onderzoek waaruit is gebleken dat biomaterialen ook in een eiwitvrije omgeving een ontstekingsreactie kunnen induceren doordat neutrofielen en macrofagen het oppervlak direct herkennen, bijvoorbeeld via detectie van hydrofobe micro- of nanogebieden, via Toll-like receptoren of activatie van scavenger receptoren [7,39]. Desondanks is dit in een in vivo situatie niet van groot belang. Toch zal het meeste onderzoek in vitro worden uitgevoerd. De grote verscheidenheid aan eiwitten in het lichaam is lastig in vitro na te bootsen, wat onderzoek bemoeilijkt.

Door de toenemende aanwezigheid van biomaterialen in de medische wereld is het van belang dat er veel onderzoek wordt gedaan naar deelnemende cellen in de reactie op het materiaal de effecten van deze materialen op het lichaam. Anno 2017 bestaat er al veel informatie hierover en zijn er een groot aantal reviews geschreven over dit onderwerp. Desondanks zijn er, zoals blijkt uit deze discussie, nog heel wat gaten op te vullen. Uiteindelijk moet deze toename aan kennis leiden tot een ideaal biomateriaal voor elke toepassing die weefsel remodellering initieert die voor die toepassing relevant is.

Referenties

[1] DiEgidio P, Ira Friedman H, Gourdie RG, Evans Riley A, Yost MJ, Goodwin RL. Biomedical Implant Capsule Formation Lessons Learned and the Road Ahead. Ann Plast Surg 2014;73:451–60.

[2] Ratner BD. A History of Biomaterials. In: Buddy D. Radner, editor. Biomater. Sci. 3th ed., Amsterdam: Elsevier Science; 2012, p. xli–liii.

[3] Sridharan R, Cameron AR, Kelly DJ, Kearney CJ, O'Brien FJ. Biomaterial based modulation of macrophage polarization: a review and suggested design principles. Mater Today 2015;18:313–25.

[4] Ploeger D. Macrophages and fibroblasts: key regulators in wound healing, fibrosis and the foreign body reaction. Rijksuniversiteit Groningen, 2017.

[5] Scarritt ME, Londono R, Badylak SF. Host Response to Implanted Materials and Devices: An Overview. In: Bruna Corradetti, editor. Immune Response to Implant. Mater. Devices, Cham: Springer International Publishing Switzerland; 2017, p. 1–14.

[6] Williams DF. On the nature of biomaterials. Biomaterials 2009;30:5897–909.

[7] Klopfleisch R, Jung F. The pathology of the foreign body reaction against biomaterials. J Biomed Mater Res A 2017;105A:927–40.

[8] Barbeck M, Motta A, Migliaresi C, Sader R, Kirkpatrick CJ, Ghanaati S. Heterogeneity of biomaterial-induced multinucleated giant cells: Possible importance for the regeneration process? J Biomed Mater Res A 2016;104A:413–8.

[9] Anderson JM, Rodriguez A, Chang DT. Foreign body reaction to biomaterials. Semin Immunol 2008;20:86–100.

[10] Ploeger DTA, Hosper NA, Schipper M, Koerts JA, De Rond S, Bank RA. Cell plasticity in wound healing: paracrome factors of M1/M2 polarized macrophages influecne the henotypical state of dermal fibroblasts. Cell Commun Signal 2013;11:29.

[11] Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. Fibroblasts and Their Transformations: The Connective-Tissue Cell Family. Mol. Biol. Cell. 4th ed., New York: Garland Science; 2002, p. 109–22.

[12] Darby IA, Zakuan N, Billet F, Desmoulière A. The myofibroblast, a key cell in normal and pathological tissue repair. Cell Mol Life Sci 2016;73:1145–57.

[13] Anderson JM, Jiang S. Implications of the Acute and Chronic Inflammatory Response and the Foreign Body Reaction to the Immune Response of Implanted Biomaterials. In: Bruna Corradetti, editor. Immune Response to Implant. Mater. Devices, Cham: Springer International Publishing Switzerland; 2017, p. 15–36.

[14] Ratner BD, Hoffman AS, Schoen FJ, Lemons JE. Some Background Concepts. In: Buddy D. Radner, editor. Biomater. Sci. 3th ed., Amsterdam: Elsevier Science; 2012, p. 393–495.

[15] Vroman L, Adams AL, Fischer GC, Munoz PC. Interaction of High Molecular Weight Kininogen, Factor XII, and Fibrinogen in Plasma at Interfaces. Blood 1980;55:156–9.

[16] Ratner BD, Hoffman AS, Schoen FJ, Lemons JE. Host Reaction to Biomaterials and Their

Evaluation. In: Buddy D. Ratner, editor. Biomater. Sci. 3th ed., Amsterdam: Elsevier Science; 2012, p. 499–583.

[17] Brown BN, Ratner BD, Goodman SB, Amar S, Badylak SF. Macrophage polarization: An opportunity for improved outcomes in biomaterials and regenerative medicine. Biomaterials 2012;33:3792–802.

[18] Jenney CR, Anderson JM. Adsorbed serum proteins responsible for surface dependent human macrophage behavior. J Biomed Mater Res 2000;49:435–47.

[19] Scatena M, Eaton K V, Jackson MF, Lund SA, Giachelli CM. Macrophages: The Bad, the Ugly, and the Good in the Infl ammatory Response to Biomaterials. In: Bruna Corradetti, editor. Immune Response to Implant. Mater. Devices, Cham: Springer International Publishing Switzerland; 2017, p. 37–62.

[20] Franz S, Rammelt S, Scharnweber D, Simon JC. Immune responses to implants e A review of the implications for the design of immunomodulatory biomaterials. Biomaterials 2011;32:6692–709.

[21] Hamlet SM, Ivanovski S. Inflammatory Cytokine Response to Titanium Surface Chemistry and Topography. In: Bruna Corradetti, editor. Immune Response to Implant. Mater. Devices, Cham: Springer International Publishing Switzerland; 2017, p. 151–67.

[22] Zhao Y, Lan P, Li XC. Modulation of Innate Immune Cells to Create Transplant Tolerance. In: Bruna Corradetti, editor. Immune Response to Implant. Mater. Devices, Cham: Springer International Publishing Switzerland; 2017, p. 125–50.

[23] Zhang L, Cao Z, Bai T, Carr L, Ella-Menye J-R, Irvin C, et al. Zwitterionic hydrogels implanted in mice resist the foreign-body reaction. Nat Biotechnol 2013;31:553–6.

[24] Stachelek SJ, Finley MJ, Alferiev IS, Wang F, Tsai RK, Eckells EC, et al. The effect of CD47 modified polymer surfaces on inflammatory cell attachment and activation. Biomaterials 2011;32:4317–26.

[25] Selders GS, Fetz AE, Radic MZ, Bowlin GL. An overview of the role of neutrophils in innate immunity, inflammation and host-biomaterial integration. Regen Biomater 2017;4:55–68.

[26] Slee JB, Alferiev IS, Nagaswami C, Weisel JW, Levy RJ, Fishbein I, et al. Enhanced biocompatibility of CD47-functionalized vascular stents. Biomaterials 2016;87:82–92.

[27] Ploeger D. Macrophages and fibroblasts: key regulators in wound healing, fibrosis and the foreign body reaction. Rijksuniversiteit Groningen, 2017.

[28] Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. J Clin Invest 2012;122:787–95.

[29] Song E, Ouyang N, Hörbelt M, Antus B, Wang M, Exton MS. Influence of Alternatively and Classically Activated Macrophages on Fibrogenic Activities of Human Fibroblasts. Cell Immunol 2000;204:19–28.

[30] Brown BN, Londono R, Tottey S, Zhang L, Kukla KA, Wolf MT, et al. Macrophage phenotype as a predictor of constructive remodeling following the implantation of biologically derived surgical mesh materials. Acta Biomater 2012;8:978–87.

[31] McWhorter FY, Wang T, Nguyen P, Chung T, Liu WF. Modulation of macrophage phenotype by cell shape. Proc Natl Acad Sci 2013;110:17253–8.

[32] Moore LB, Kyriakides TR. Molecular Characterization of Macrophage-Biomaterial Interactions. Adv Exp Med Biol 2015;865:109–22.

[33] Ten Harkel B, Koopsen J, Van Putten SM, Van Veen H, Picavet DI, De Vries TJ, et al. Ultrastructural aspects of foreign body giant cells generated on different substrates. J Struct Biol 2016;195:31–40.

[34] Brodbeck WG, Shive MS, Colton E, Nakayama Y, Matsuda T, Anderson JM. Influence of biomaterial surface chemistry on the apoptosis of adherent cells. J Biomed Mater Res 2001;55:661–8.

[35] DeFife KM, Jenney CR, Mcnally AK, Colton E, Defife JM, Jenney CR, et al. Interleukin-13 Induces Human Monocyte/Macrophage Fusion and Macrophage Mannose Receptor Expression. J Immunol 1997;158:3385–90.

[36] Brodbeck WG, Anderson JM. Giant cell formation and function. Curr Opin Hematol 2009;16:53–7.

[37] Hinz B. Matrix mechanics and regulation of the fibroblast phenotype. Periodontol 2000 2013;63:14–28.

[38] Major M, Wong V, Nelson E, Longaker M, Gurtner G. The Foreign Body Respons: At the Interface of Surgery and Bioengineering. Plast Reconstr Surg 2015;135:1489–98.

[39] Love RJ, Jones KS. The recognition of biomaterials: Pattern recognition of medical polymers and their adsorbed biomolecules. J Biomed Mater Res A 2013;101A:2740–52.