

Nederlandse samenvatting

List of publications

Ph.D. portfolio

Curriculum vitae

NEDERLANDSE SAMENVATTING

De voorste kruisband speelt een essentiële rol bij de stabilisatie van het kniegewricht. Een ruptuur van de voorste kruisband is een van de meest voorkomende sport-gerelateerde letsels van de knie, waarbij in de helft van de patiënten een hersteloperatie geïndiceerd is. Tijdens een operatie worden veelal twee hamstringpezen, de semitendinosus en gracilis pees, gebruikt om de gescheurde kruisband te reconstrueren. Deze pezen worden chirurgisch verwijderd vanaf de spier-pees overgang tot op de aanhechting aan het onderbeen. Opvallend genoeg blijken sommige patiënten in staat om deze geooogste pezen te regenereren. Het doel van dit proefschrift is derhalve ook om de klinische uitkomst na het oogsten van hamstringpezen te verbeteren door het proces van hamstringpees-regeneratie beter te begrijpen.

In **Hoofdstuk 2** werd de beschikbare literatuur met betrekking tot hamstringpees-regeneratie samengevat. Hierin werd aangetoond dat 70% van de patiënten beschikt over de capaciteit om de hamstringpezen te regenereren. Echter, het werd ook duidelijk dat in de huidige literatuur een eenduidige definitie van hamstringpees-regeneratie ontbreekt. Daarnaast werden verschillende technieken gebruikt om regeneratie in beeld te brengen en werd de regeneratiestatus altijd louter op één moment bepaald.

Derhalve werd in **Hoofdstuk 3** met behulp van MRI beelden hamstringpees-regeneratie geëvalueerd op zowel 1 als 2 jaar na het chirurgisch verwijderen van de oorspronkelijke pezen. Hieruit bleek dat de semitendinosus in 65,8% en de gracilis in 82,9% van de patiënten geregenereerd is in het tweede jaar na chirurgie. In vergelijking met het eerste jaar had 10,5% van de patiënten een veranderde regeneratiestatus, waarbij zowel verbetering als verslechtering van het regeneratieproces werd gezien. Daarnaast werd beschreven dat geregenereerde pezen een toegenomen oppervlakte en lengte hebben in vergelijking met de originele pezen. Zowel het falen van het regeneratieproces, als de veranderde morfologische peeseigenschappen kunnen leiden tot symptomen als spierkramp, pijn en zwakte in de achterzijde van het bovenbeen. Het is daarom ook klinisch relevant om voor de operatie de patiënten te identificeren die mogelijk een verminderde kans hebben op succesvolle regeneratie, zodat de operatieve behandeling eventueel kan worden aangepast. **Hoofdstuk 4** liet zien dat oudere mensen en rokers een verminderde kans hebben op regeneratie van de pezen. Bovendien werd duidelijk dat patiënten zonder regeneratie hogere pijnscores rapporteerden dan patiënten met geregenereerde pezen in het tweede jaar na de operatie.

Een andere factor waarvan bekend is dat die een rol speelt bij het herstel van weefsels is ontsteking. In **Hoofdstuk 5** werd duidelijk dat varianten in genen die coderen voor ontstekings-gerelateerde eiwitten, zoals *interleukine (IL) 1B* and *IL6* de productie van extracellulaire matrix componenten beïnvloeden. Daarnaast werd duidelijk dat deze genetische varianten het risico op het scheuren van de voorste kruisband beïnvloeden.

Het is daarom aannemelijk dat *IL1B* en *IL6* belangrijke factoren zijn voor het proces van hamstringpees-regeneratie. Om het regeneratieproces te beïnvloeden werd in **Hoofdstuk 6** onderzocht of het mogelijk is het ontstekingsproces te moduleren door het remmen van specifieke processen in macrofagen, ontstekingscellen die een rol spelen in weefselherstel. Door specifieke STAT-eiwitten te remmen konden we de eigenschappen van het ontstekingsproces beïnvloeden, mogelijk via macrofagen.

Concluderend heb ik in dit proefschrift de regeneratieve capaciteit van hamstringpezen beschreven. Dit maakt het in de toekomst mogelijk dat artsen patiënten voor de operatie beter informeren over hamstringpees-regeneratie, de klinische gevolgen hiervan en de operatietechniek hierop aanpassen. Bovendien laat het werk in dit proefschrift nieuwe potentiële aangrijpingspunten zien om peesregeneratie te beïnvloeden. Nieuw wetenschappelijk onderzoek naar de rol van ontsteking en peesherstel zou zich kunnen concentreren op de interactie tussen peescellen en macrofagen.

LIST OF PUBLICATIONS

High fat diet accelerates cartilage repair in DBA/1 mice

Wei W, Bastiaansen-Jenniskens YM, **Suijkerbuijk MAM**, Kops N, Bos PK, Verhaar JAN, Zuurmond AM, Dell'Accio F, Van Osch GJVM

Manuscript accepted. J Orthop Res 2017

Hamstring tendon regeneration after harvesting: a systematic review

Suijkerbuijk MAM, Reijman M, Lodewijks SM, Punt J, Meuffels DE

Manuscript accepted. AJSM 2015

Remodeling of regenerated hamstring tendons: a magnetic resonance imaging study

Suijkerbuijk MAM, Reijman M, Oei EHG, Van Meer BL, Van Arkel ERA, Meuffels DE

Manuscript submitted.

Predictive factors of hamstring tendon regeneration and functional recovery after harvesting: a prospective follow-up study

Suijkerbuijk MAM, Reijman M, Oei EHG, Van Meer BL, Van Arkel ERA, Meuffels DE

Manuscript accepted. AJSM 2018

Functional polymorphisms within the inflammatory pathway regulate expression of extracellular matrix components in a genetic risk dependent model for anterior cruciate ligament injuries

Suijkerbuijk MAM, Ponzetti M, Rahim M, Posthumus M, Häger CK, Statti E, Nilsson KG, Teti AM, Meuffels DE, Van der Eerden BJC, Collins M, September AV

Manuscript accepted. JSMS 2019.

Inhibiting phosphorylation of STAT proteins modulates the inflammatory phenotype of osteoarthritic synovium

Suijkerbuijk MAM, Çapar S, Kops N, Van Osch GJVM, Bastiaansen-Jenniskens YM

Manuscript in preparation.

Predictive factors for hamstring autograft diameter in anterior cruciate ligament reconstruction

Heijboer WMP, **Suijkerbuijk MAM**, Van Meer BL, Bakker EWP, Meuffels DE

Manuscript accepted. Knee Surgery 2019

Investigation of three independent populations strenghtens the hypothesis that genetic loci within the proteoglycan and angiogenesis associated pathways predispose to anterior cruciate ligament injury.

Feldmann D, Rahim M, **Suijkerbuijk MAM**, Cieszczyk P, Ficek K, Huminska-Lisowska K, Häger CK, Stattin E, Nilsson KG, Posthumus M, Collins M, September AV

Manuscript in preparation.

DANKWOORD

'If I have seen further, it is by standing on the shoulder of Giants'

Isaac Newton (1643-1727)

Hoewel het schrijven van een proefschrift een individuele prestatie lijkt, is niets minder waar. Ik heb de afgelopen jaren veel bijzondere mensen ontmoet en het genoegen gehad met sommigen van hen samen te werken. Met behulp van hun kennis, hulp en betrokkenheid is dit proefschrift tot stand gekomen. Graag wil ik iedereen bedanken die direct of indirect een bijdrage heeft geleverd aan dit proefschrift. Een aantal personen wil ik hierbij in het bijzonder noemen.

Allereerst wil ik het woord richten tot mijn promotor, **professor dr. van Osch**. Beste Gerjo, waar moet ik beginnen je te bedanken? Het moet geen gemakkelijke opgave geweest zijn om een student, coassistent en later orthopaed in opleiding te begeleiden, maar wat ben ik blij dat je die uitdaging bent aangegaan. Jouw wetenschappelijke betrokkenheid, maar ook je persoonlijke interesse heb ik altijd erg gewaardeerd en zijn veelzeggend over jou als persoon. Het is indrukwekkend, en soms toch ook een tikkeltje frustrerend, om te zien hoe een manuscript significant verbetert naar aanleiding van jouw razendsnelle feedback. Gerjo, ik ben trots en dankbaar jou als promotor te hebben.

Aan mijn copromotoren **dr. Meuffels** en **dr. Bastiaansen-Jenniskens** ben ik eveneens veel dank verschuldigd. Beste Duncan, je hebt me de kans en het vertrouwen gegeven om aan dit avontuur te beginnen. De daaropvolgende jaren van intensieve samenwerking waren een geweldige ervaring, waarin ik alle ruimte kreeg om mezelf op zowel persoonlijk als wetenschappelijk niveau te ontwikkelen. Dankzij jouw gedrevenheid, inspanningen en optimisme is dit proefschrift nu afgerond. Ik vind het ontzettend inspirerend om te zien hoe het enthousiasme voor de orthopaedie en de wetenschap van je af straalt! Ik kijk er nu al naar uit om ook in de kliniek van je te leren!

Beste Yvonne, jij nam me onder je vleugels toen ik in het lab kwam, terwijl ik op dat moment nog nooit een pipet had vastgehad. In de loop der jaren heb je me laten zien wat de meerwaarde is van fundamenteel onderzoek in de klinische praktijk. Daarnaast heb je me geleerd hoe ogenschijnlijk teleurstellende resultaten toch informatief en waardevol kunnen zijn. Dankjewel voor al je adviezen, positiviteit en motiverende woorden na 'tegenvallende' resultaten.

Professor dr. Verhaar, ik wil u graag bedanken dat u mij de kans heeft gegeven om ervaring op te doen in de wetenschap op uw afdeling.

Professor dr. Kleinrensink, professor dr. Zwerver en dr. van Lieshout, hartelijk dank voor het plaatsnemen in de leescommissie en voor de tijd die u genomen heeft om mijn proefschrift te beoordelen.

Graag wil ik ook alle coauteurs bedanken die allemaal een onmisbare bijdrage leverden aan dit proefschrift. Graag richt ik een speciaal woord van dank aan **dr. van Meer**. Beste Belle, met het verzamelen en structuren van de KNALL-data heb je een belangrijk fundament gelegd voor mijn proefschrift. Ondanks je eigen drukke programma was je altijd bereikbaar om mijn vragen te beantwoorden, en manuscripten van feedback te voorzien. Dankjewel voor alle hulp. **Dr. Reijman**, beste Max, ik kon altijd iedere vraag aan je stellen en rekenen op een vlotte reactie. Dankzij jouw kritische vragen en prikkelende suggesties gaf je me steeds weer een duwtje in de juiste richting. **Dr. Oei**, beste Edwin, je hebt me een aantal belangrijke radiologische principes geleerd bij het bestuderen en beoordelen van de MRI-beelden. Dank hiervoor!

I have had the unique opportunity to perform part of my Ph.D. research at the University of Cape Town (UCT), South Africa. Therefore, I would like to express my gratitude to all my South African colleagues. In particular, I would like to thank **professor dr. Collins**. Dear Malcolm, thank you for giving me the opportunity to visit the division of Exercise Science and Sports Medicine at UCT. I feel privileged to have been part of your research group. I also would like to thank **professor dr. September**. Dear Alison (alias Lady F), you opened my eyes for the intriguing world of genetics and its applications in Orthopaedics and Sports Medicine. I really admire your optimism, creativity and craziness. I feel humbled and honored that you are part of my doctoral committee. I hope we can continue our collaboration in the future! Baie dankie! An Italian and a Dutch having steak in Cape Town? That is where it all started in 2018. Dear **Marco**, our collaboration has been really fruitful. Good luck with finishing your own thesis! Last, but certainly not least, **dr. Rahim**. Dear Masouda, you showed me around in the lab and made me familiar with all the techniques. In addition, you were there to answer so many of my questions during my stay. Thank you for your patience!

Of course, I would like to thank all other members of the team who made my stay an unforgettable experience.

Aan de basis van dit Kaapse avontuur stond **dr. van der Eerden**. Beste Bram, je begeleiding voorafgaand, tijdens en na de uitwisseling naar Zuid-Afrika in het kader van het RUBICON project, zijn van grote waarde geweest.

Nicole, Wendy en Janneke, jullie hielpen me altijd met al mijn praktische en technische problemen in het lab. Soms was zelfs de vragende blik in mijn ogen al genoeg om me te hulp te schieten. Jullie maken dat het voelt als thuiskomen wanneer ik weer eens in

het lab ben! **Sandra**, zonder jouw hulp bij allerlei administratieve verplichtingen was dit proefschrift nu niet af geweest. Dank ook voor je begrip als ik weer eens ongeduldig was, en je bestookte met allerlei mails.

Lizette, al snel bleek dat we het goed met elkaar konden vinden. De lange dagen in het lab waren hierdoor erg gezellig, maar ook op congressen heb ik veel met/om je moeten lachen. **Wu**, toen jij me als student onder je hoede nam, heb je mijn interesse voor fundamenteel onderzoek geprikkeld. We gaan elkaar in de kliniek zeker weer tegenkomen! **Andrea**, (even without asking) I could always count on you when my work or ideas needed a critical view. I will try to remember some of your advices in the clinics! **Shorouk**, you have a great sense of humour, and you always made me smile. I will miss your company during conferences! **Panithi**, I still remember our late nights in the lab, when we worked and sang together. It's been a long time without you, my friend! **Roberto**, your help with all my Western Blot experiments has been of great value. Thank you for your advices! **Serdar**, during my work in the clinics you were willing to take over some of my experiments. Thank you!

Verder wil ik graag alle andere orthopaedisch chirurgen, aios en onderzoekers met wie ik de afgelopen jaren in het Erasmus MC heb gewerkt bedanken voor de prettige samenwerking en interesse in mijn onderzoek. Ik heb genoten van de gezellige sfeer en goede discussies tijdens alle maandagochtend besprekingen, de lab-kliniek bijeenkomsten, maar ook tijdens de wetenschapsdagen en congressen. Ik kijk er nu al naar uit om terug te keren naar Rotterdam!

Marc, Jeroen, Rogier, Jurgen en **Cas**, ik voel me bevoorrecht met jullie vriendschap. Wat kan ik genieten van onze uitstapjes en jullie gezelschap. Dankjulliewel voor jullie oprechte interesse in mijn werk en de nodige afleiding! **Fieke**, ik heb veel bewondering voor de manier waarop jij in het leven staat en steeds probeert het maximale uit jezelf te halen. **Ymke(s)**, samen hebben we de afgelopen jaren heel veel ballonnetjes kapot geprikt. Door jouw gevoel voor humor en sarcasme heb ik vaak lachend naar het scherm van mijn telefoon gekeken.

Birgit, Michelle, Martijn en **Cleo**, het is heerlijk om met jullie te zijn en te lachen om allerlei flauwe grappen en grollen. Nu mijn proefschrift is afgerond hoop ik dat we vaker van dit soort avondjes zullen hebben!

Beste collega's van de chirurgie in Breda, ik ben bij de start van mijn klinische carrière in een warm bad terecht gekomen. Ondanks het feit dat ik 'bottendokter' word en 'botten voor honden zijn', ben ik blij dat ik mijn vooropleiding bij jullie mag doen!

Mijn paranimfen, ik ben vereerd dat jullie vandaag naast mij willen staan. **Thom**, broertje, wat ben ik trots op je. Ik geniet ervan om te zien hoe je je ontwikkelt en je carrière vormgeeft. Ik hoop dat je me in de toekomst nog eens wil uitleggen hoe jouw levensmotto “don’t worry, be happy” in de praktijk gebracht dient te worden.

Thomas, onze rivaliteit op de baan heeft inmiddels plaats gemaakt voor een vriendschap. Ik ben daarom ook erg blij dat je vandaag (in rokkostuum!) naast me staat, ondanks de aanwezigheid van dokters en wetenschappers.

Lieve pap en mam, dankzij jullie ben ik waar ik nu ben. Jullie hebben ons opgevoed met een onvoorwaardelijke steun, liefde en vertrouwen. We hebben door jullie geleerd dicht bij onszelf te blijven, dromen te realiseren door hard te werken en altijd het maximale uit ons zelf te halen. Wat ben ik jullie ontzettend dankbaar voor alles wat jullie voor mij gedaan en betekend hebben.

PH.D. PORTFOLIO

Personal details

Name	A.M. (Mathijs) Suijkerbuijk
Department	Orthopaedics, Erasmus MC, University Medical Center
PhD period	January 2015 – December 2018
Promotor	Prof. Gerjo J.V.M. van Osch, Ph.D.
Co-promotors	Duncan E. Meuffels, MD, Ph.D. Yvonne M. Bastiaansen-Jenniskens, Ph.D.

PhD training

	Year	Workload (ECTS)
Courses		
Research integrity (EMC)	2018	0.3
Conferences – podium presentations		
Literature overview of hamstring tendon regeneration <i>EFORT meeting, Rotterdam, The Netherlands</i>	2015	1.0
Regenerated hamstring tendons after anterior cruciate ligament reconstruction on magnetic resonance imaging: a prospective observational follow-up study <i>17th ESSKA Congress, Barcelona, Spain</i>	2016	1.0
Inhibiting STAT-signaling pathways in macrophages to improve tissue regeneration <i>25th annual NBTE meeting, Lunteren, The Netherlands</i>	2017	1.0
Hamstringpees regeneratie: voorspellers en functionaliteit <i>NVA 2017 meeting, Rotterdam, The Netherlands</i>	2017	1.0
Predictors and functional recovery of hamstring tendon regeneration: a prospective observational follow-up study <i>11th Biennial ISAKOS congress, Shanghai, China</i>	2017	1.0
Inhibiting STAT signaling pathways in macrophages to improve tissue regeneration <i>TERMIS-EU 2017 conference, Davos, Switzerland</i>	2017	1.0
Polymorphisms within genes encoding inflammatory proteins modulate susceptibility for anterior cruciate ligament injury <i>Annual RUBICON meeting 2018, Manchester, United Kingdom</i>	2018	1.0
Functional polymorphisms within the inflammatory pathway regulate expression of extracellular matrix components in a genetic risk dependent model for anterior cruciate ligament injury <i>European College of Sports Science, 2019, Prague, Czech Republic</i>	2019	1.0
Investigation of three independent population strengthens the hypothesis that genetic loci within the proteoglycan and angiogenesis-associated pathways predispose to anterior cruciate ligament injury <i>European College of Sports Science, 2019, Prague, Czech Republic</i>	2019	1.0
Conferences – poster presentations		
High fat diet accelerates cartilage repair in DBA/1 mice <i>19th Molecular Medicine Day, Rotterdam, The Netherlands</i>	2015	1.0

Hamstring tendon regeneration after harvesting: a systematic review <i>NVA 2015 meeting, Burgh-Haamstede, The Netherlands</i>	2015	1.0
Hamstring tendon regeneration after harvesting: a systematic review <i>10th Biennial ISAKOS Congress 2015, Lyon, France</i>	2015	1.0
Diminishing synovial inflammation by inhibition of STAT signalling <i>OARSI World Congress, Las Vegas, United States</i>	2017	1.0
Conferences		
Sporthopaedie; soccer doc <i>Rotterdam, The Netherlands</i>	2017	1.0
International scientific tendinopathy symposium <i>Groningen, The Netherlands</i>	2018	1.0
Annual RUBICON meeting <i>Manchester, United Kingdom</i>	2018	1.0
Department presentations and meetings		
Lab research discussion meetings	2015-2017	1.0
Journal Club <i>Department of Orthopaedics</i>	2015-2017	0.5
Lab-Clinics meeting <i>Department of Orthopaedics</i>	2015 - 2018	0.5
Orthopaedic Department Science day (anually)	2015, 2018	0.2
Miscellaneous		
Visiting PhD student at Department of Human Biology, Division of Exercise Science and Sports Medicine (6 months) <i>University of Cape Town, Cape Town, South Africa</i>	2018	5.0
Grants		
Erasmus Trustfonds, conference travel grant	2016	
Erasmus Trustfonds, conference travel grant	2017	

CURRICULUM VITAE

Mathijs Adrianus Maria Suijkerbuijk was born on October 14th, 1992 in Hoeven. In 2011 he obtained his gymnasium diploma at the Katholieke Scholengemeenschap Etten-Leur. After a local selection procedure (Decentrale Selectie), he started his medical training at the Erasmus MC, University Medical Center Rotterdam in September 2011.

Mathijs combined his medical training with the Research Master Molecular Medicine organized by the Erasmus MC. During a period of 12 months, he participated in a special Orthopaedic training program (Klinisch Excellentie Traject) organized by three teaching hospitals (Reinier de Graaf Ziekenhuis, Delft; Elisabeth-TweeSteden Ziekenhuis, Tilburg; and Erasmus MC, Rotterdam). After successful completion, he obtained his degree of Medical Doctor in November 2017.

In January 2015, he started the research at the department of Orthopaedic Surgery under supervision of Prof. dr. G.J.V.M. van Osch, dr. D.E. Meuffels and dr. Y.M. Bastiaansen-Jenniskens. As part of his PhD, he conducted research at the University of Cape Town, South Africa for a 6 months period under supervision of Prof. dr. M. Collins and Prof dr. A.V. September. This secondment was financially supported by a European Union's Horizon 2020 research and innovation program under a Marie Skłodowska-Curie grant. From January 2019, Mathijs works as a resident (AIOS) at the Department of General Surgery at the Amphia Ziekenhuis in Breda (supervisor: Prof. dr. L. van der Laan). Then, he will continue his residency at the Department of Orthopaedic Surgery in the St. Elisabeth-TweeSteden Ziekenhuis (supervisor: Dr. T. Gosens) and the Erasmus MC (supervisor: Dr. P.K. Bos)