

University of Groningen

## Biomimetic approaches toward the control of bacterial infections

Li, Yuanfeng

DOI:  
[10.33612/diss.171588622](https://doi.org/10.33612/diss.171588622)

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*  
Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*  
2021

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*  
Li, Y. (2021). *Biomimetic approaches toward the control of bacterial infections*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. Rijksuniversiteit Groningen. <https://doi.org/10.33612/diss.171588622>

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

# SAMENVATTING

---



Bacteriële infectie is wereldwijd een groeiend gezondheidsprobleem, voornamelijk als gevolg van de toenemende prevalentie van antimicrobieel resistente bacteriën. Er zijn daarom nieuwe methoden nodig om de behandeling van infecties te verbeteren. Biomimetische methoden bootsen de methoden na, die het lichaam ook gebruikt om infectie te bestrijden. In **Hoofdstuk 1** worden twee verschillende biomimetische methoden besproken die gebruikt kunnen worden om infecties te behandelen. In **Hoofdstuk 1.1** vatten we de eigenschappen van natuurlijke celmembranen samen die relevant zijn voor infectiebestrijding en de mogelijke manieren waarmee antimicrobiële stoffen verpakt kunnen worden in celmembranen om daarmee op natuurlijke wijze hun weg in het lichaam te vinden. In **Hoofdstuk 1.2** wordt een reactie systeem besproken dat gebruikmakend van natuurlijke substraten in het menselijk lichaam, zoals glucose en zuurstof, reactieve zuurstof componenten (ROS) genereert met anti-bacteriële eigenschappen. De belangrijkste voordelen van deze cascade-reactiesystemen voor infectiebeheersing zijn onder meer het feit dat ze niet op antibiotica zijn gebaseerd en dat inductie van ROS-resistentie onwaarschijnlijk is. In dit proefschrift worden bovenstaande twee biomimetische methoden, gebaseerd op de membranen van macrofagen en cascade-reactiesystemen, verder uitgewerkt.

In **Hoofdstuk 2** werd een binair, amfifiel conjugaat bestaand uit Triclosan en ciprofloxacin gesynthetiseerd, dat zichzelf door micelvorming omvormt tot een antimicrobieel nanodeeltje (ANP). Deze nieuwe ANPs werden gestabiliseerd door inkapseling in een macrofaagmembraan. De inkapseling geschiedde op een wijze die de natuurlijke eigenschappen van macrofaag membranen wist te behouden. Daardoor konden deze membraan-geïnkepselde, antimicrobieel geconjugeerde ANP's (Me-ANP's) hun weg vinden door het lichaam van een muis en orgaaninfecties beter bestrijden dan ciprofloxacin, een veel gebruikt antibioticum. Deze unieke antimicrobiële eigenschappen van Me-ANP's geven een veelbelovende richting voor toepassing om infecties in de mens te behandelen.

Dit proefschrift richtte zich ook op een ander type bacteriële infectie: wond infectie. Wond infectie kan bestreden worden door afdekken met een antimicrobieel materiaal, dat aan een veelheid van eisen moet voldoen, zoals voldoende elasticiteit en vochtdoorlatendheid. In **Hoofdstuk 3** beschrijven we allereerst de synthese van een nieuw supramoleculaire guanosine (G)-quadruplex hydrogel dat door zelfassemblage van meerdere componenten, endogeen guanosine (G), 2-formylboronzuur en tris (2-aminoethyl) amine in aanwezigheid van KCl, ontstaat. De componenten van deze hydrogel zijn commercieel beschikbaar en de hydrogel heeft de noodzakelijke eigenschappen die het geschikt maken voor wondbedekking.

In **Hoofdstuk 4** hebben we een guanosine-quadruplex ( $G_4$ -) hydrogel ontworpen die bestaat uit guanosine, 2-formylfenylboronzuur en putrescine. De  $G_4$ -hydrogel werd beladen met glucose-oxidase en hemine om een cascade reactie op te wekken, gebaseerd op de aanwezigheid van glucose en zuurstof. De eerste cascade reactie, ondersteund door glucose-oxidase, veranderde glucose en zuurstof in gluconzuur en waterstofperoxide. De tweede reactie in de cascade werd door hemine ondersteund en zette het gevormde waterstofperoxide om in ROS. *In vitro* was de eerste cascade reactie het meest invloedrijk op het doden van *Staphylococcus aureus* of *Pseudomonas aeruginosa* bacteriën in een suspensie, infecties worden echter meestal niet veroorzaakt door bacteriën in een suspensie,

maar door bacteriën die gehecht zijn aan elkaar of een ander oppervlak: een zogenaamde biofilm. De tweede reactie in de cascade doodde met name biofilm bacteriën, doordat hemine sterk diffundeerde in een biofilm en ROS gegenereerd kon worden diep in een infectieuze biofilm. Genezing van geïnfecteerde wonden bij diabetische muizen verliep sneller na wondbedekking door deze G<sub>4</sub>-hydrogel dan door irrigatie met ciprofloxacine. Bovendien namen de lokale glucoseconcentraties rond geïnfecteerde wonden af. Op basis van deze resultaten is een G<sub>4</sub>-hydrogel beladen met glucose-oxidase (GOx) en hemine, een goede kandidaat voor antibacteriële wondbedekking, vooral bij diabetespatiënten.

De uitdagingen voor de effectieve behandeling van infectieziekten, vooral wanneer antimicrobiële resistentie optreedt, zijn echter groter dan in 1 proefschrift opgelost kunnen worden. In **Hoofdstuk 5** bespreken we niet alleen de biomimetische methoden die in dit proefschrift aan de orde zijn gekomen, maar ook andere mogelijke biomimetische benaderingen die toegepast kunnen worden voor infectiebeheersing. Er worden suggesties gegeven voor verder onderzoek.

Samenvattend is de natuur een schatkamer waar we veel uit kunnen leren, zoals de biomimetische methoden die in dit proefschrift worden toegepast. Biomimetische antimicrobiële methoden bezitten een grote veelzijdigheid en omzeilen veelal de mechanismen waarmee bacteriën resistentie opbouwen, waardoor ze een groot potentieel hebben voor het bestrijden van antimicrobieel resistente bacteriële infecties.