



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Calcineurin in skin : rising star or fallen angel?

Musson, R.E.A.

Citation

Musson, R. E. A. (2012, November 15). *Calcineurin in skin : rising star or fallen angel?*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/20134>

Version: Corrected 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/1887/20134>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/20134> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Musson, Ruben Eduardus Antonius

Title: Calcineurin in skin : rising star or fallen angel ?

Date: 2012-11-15



CHAPTER 8

synopsis

samenvatting

over de auteur

publicaties

nawoord

SYNOPSIS

Transplant recipients generally require lifelong treatment with immunosuppressive medication to prevent rejection of the graft by their immune system. Inhibitors of the enzyme calcineurin, including cyclosporin A and tacrolimus, constitute a very potent class of immunosuppressants that has revolutionized transplant medicine. However, their reputation has been showing cracks due to the severe side-effects associated with long-term use of these drugs, including an explosively increased risk of developing skin cancer. The pathophysiological mechanism of this phenomenon is not known, although a number of hypotheses have been put forward. In this dissertation, we show that oxidative stress, mainly derived from exposure to UVA radiation, may locally augment the effects of the calcineurin inhibitors; we propose that overly strong suppression of calcineurin activity may result in malignancy formation due to disruption of tumor-suppressive signaling pathways or disturbed immunosurveillance in skin.

SAMENVATTING

Mensen die een orgaantransplantatie hebben ondergaan zijn in de regel de rest van hun leven aangewezen op medicijnen die hun immuunsysteem onderdrukken. Dit voorkomt dat het donororgaan als lichaamsvreemd herkend wordt en door op grote schaal geactiveerde cellen van het immuunsysteem kapotgemaakt wordt (afstoting of rejectie). Voor deze patiënten wordt de belangrijkste groep immuunsuppressiva van dit moment gevormd door remmers van het enzym calcineurine (Cn), zoals cyclosporine en tacrolimus. Helaas gaat langdurig gebruik van calcineurineremmers vaak gepaard met ernstige bijwerkingen, zoals nierschade en een verhoogde kans op kanker, in het bijzonder huidtumoren (basaalcel- en plaveiselcelcarcinoom). Omdat deze middelen vooralsnog wel een onovertroffen effectiviteit vertonen tegen rejectie, wordt naar manieren gezocht om hun bijwerkingen te minimaliseren. Een voorbeeld hiervan is gepersonaliseerde therapie, waarbij de hoeveelheid medicijn die wordt toegediend zeer precies op de individuele behoefte wordt afgesteld, zodat patiënten niet meer binnenkrijgen dan nodig. Daarnaast is het natuurlijk van belang om meer inzicht te krijgen in de precieze manier waarop de bijwerkingen ontstaan.

Het feit dat bij transplantatiepatiënten vooral het ontstaan van huidmaligniteiten in frequentie toeneemt, suggereert dat blootstelling aan UV straling een belangrijke rol zou kunnen spelen. Van UV straling is al lang bekend dat het kankerverwekkend is; artsen maken zich grote zorgen om het toenemende gebruik van zonnebanken door jonge mensen. UV straling is tevens immuunsuppressief, en wordt daardoor therapeutisch gebruikt bij ontstekingsachtige huidaandoeningen waar ook calcineurineremmers als crème of zalf voor gebruikt kunnen worden. Nu is in de afgelopen decennia gebleken dat het belang van het enzym calcineurine zich niet beperkt tot het immuunsysteem alleen (zie hoofdstuk 6). Pas recent is echter ontdekt dat Cn juist in huidcellen een aantal processen coördineert die ervoor moeten zorgen dat de cel adequaat reageert op schade aan DNA en eiwitten door UV straling of bepaalde toxische stoffen. UVB straling kan ons DNA direct beschadigen; UVA doet dit meestal via kleine, reactieve deeltjes die ROS (reactive oxygen species) genoemd worden. In eerste instantie zal de cel proberen deze schade te repareren, maar als al direct duidelijk is dat de schade te omvangrijk is, zal de cel overgaan tot zelfmoord (apoptose). Blokkering van Cn kan zorgen voor een verstoring van deze regulerende processen. Als er mutaties optreden in genen die betrokken zijn bij de celdeling, kunnen cellen die weten te ontsnappen aan deze regulering zich ongebreideld gaan delen en zich zo ontwikkelen tot een tumor. Het zou kunnen zijn dat de combinatie van calcineurineremmers en UV straling elkaar versterkt en dus lokaal, in de huid, deze tumoronderdrukkingsprocessen nog erger ontwricht.

In dit proefschrift staan de mechanismes achter remming van calcineurine in huid centraal (zie hoofdstuk 2 voor een overzicht). Op de eerste plaats is gekeken wat de invloed van UV straling en andere bronnen van ROS is op de activiteit van Cn en op processen die door Cn gereguleerd worden. Hoofdstuk 3 laat zien dat UVA straling zowel in cellen van het immuunsysteem als in huidcellen de werking van calcineurine onderdrukt; hoofdstuk 4 beschrijft het mechanisme van de remming van Cn door UVA via ROS en maakt duidelijk dat dit een verklaring kan zijn voor de immunosuppressieve werking van UVA en een lokaal versterkend effect kan hebben op de werking van medicijnen als cyclosporine en tacrolimus. Dat remming dan wel beschadiging van Cn door ROS ook onder andere omstandigheden, zoals bij blootstelling aan zware metalen (bijvoorbeeld arseen), relevant kan zijn, komt naar voren in hoofdstuk 5. Hiermee hoopt dit proefschrift een stukje van de werking van calcineurineremmers en UVA straling in de huid opgehelderd te hebben en een mogelijk belangrijke speler in het voorkómen van huidkanker in het zonnetje gezet te hebben.

OVER DE AUTEUR

Ruben Musson werd op 13 september 1981 geboren in Klundert. Hij volgde het gymnasium aan het Newmancollege in Breda, waarna hij in 1998 Scheikunde ging studeren aan de Leidse Universiteit. Tijdens zijn studie was hij voorzitter van het 69^e bestuur van het Chemisch Dispuut Leiden. Ruben voltooide een buitenlandstage aan Williams College in de VS (prof. Lee Y. Park) en een hoofdvakstage bij de afdeling Bioorganische Synthese in Leiden (prof. dr. Hermen S. Overkleef, prof. dr. Gijs A. van der Marel en dr. Peter C. de Visser) en studeerde in 2005 af op de doctoraalscriptie “Synthesis and biological evaluation of newly designed dual-action antibiotics”. Aansluitend volgde hij de masteropleiding Forensische Wetenschappen aan de Universiteit van Amsterdam, en studeerde daar in augustus 2006 af op de scriptie “Ontwikkeling en validatie van nieuwe kleurmethode voor de detectie van schotresten”, na een stage bij het Nederlands Forensisch Instituut (begeleiders: dr. Amalía Brouwer-Stamouli, prof. dr. Cees J. Elsevier). Van 1 februari 2007 tot 1 juni 2011 was hij als promovendus verbonden aan de afdeling Klinische Chemie en de afdeling Toxicogenetica van het Leids Universitair Medisch Centrum. In deze periode werd het onderzoek beschreven in dit proefschrift verricht, waarvan delen werden gepresenteerd op de jaarlijkse congressen van de Nederlandse Vereniging voor Experimentele Dermatologie te Lunteren en het 15th International Congress on Photobiology in Düsseldorf. Sinds 1 december 2011 is Ruben in opleiding tot klinisch chemicus in het UMC Utrecht (opleider: prof. dr. Wouter W. van Solinge).

Ruben is getrouwd met Hong Bui; samen hebben zij een dochttertje, Lucy.

PUBLICATIES

1. N.P.M. Smit, R.E.A. Musson, F.P.H.T.M. Romijn, H.H. van Rossum en J. van Pelt (2010)
Effects of ultraviolet A-I radiation on calcineurin activity and cytokine production in (skin) cell cultures. *Photochem. Photobiol.* 86, 360-366
2. R.E.A. Musson en N.P.M. Smit (2011)
Regulatory mechanisms of calcineurin phosphatase activity. *Curr. Med. Chem.* 18, 301-315
3. R.E.A. Musson, P.J. Hensbergen, A.H. Westphal, W.P.M. Temmink, A.M. Deelder, J. van Pelt, L.H.F. Mullenders en N.P.M. Smit (2011)
UVA radiation inhibits calcineurin through oxidative damage mediated by photosensitization. *Free Radic. Biol. Med.* 50, 1392-1399
4. R.E.A. Musson, C.M. Cobbaert en N.P.M. Smit (2012)
Molecular diagnostics of calcineurin-related pathologies. *Clin. Chem.* 58, 511-522
5. R.E.A. Musson, L.H.F. Mullenders en N.P.M. Smit (2012)
Molecular diagnostics of calcineurin-related pathologies. *Mutat. Res.* 735, 32-38

NAWOORD

Mijn *opus magnum* had niet tot stand kunnen komen zonder de hulp en medewerking van velen. Ik wil een aantal mensen kort noemen.

Hooggeleerde Mullenders, beste Leon: ondanks dat ik in eerste instantie niet tot jouw afdeling behoorde, bleek je toch van harte bereid om als mijn promotor te fungeren. Dank voor je frisse blik en waardevolle adviezen.

Zeergeleerde Smit, beste Nico: ik was ontzettend blij met jou als constante factor achter mijn promotie-onderzoek en ik heb erg veel van je geleerd. Dank je wel dat je me erop bleef wijzen als mijn taalgebruik in onze publicaties weer eens veel te beeldend was, ook al deed ik daar dan steeds eigenwijs niets mee.

Veel dank ben ik verschuldigd aan de mensen die een handje of pipetje hebben toegestoken bij het praktisch werk: Wouter Temmink, Bianca Boom, Paul Hensbergen, Hennie Vermeij, Marja Kersbergen, Margo van Schie en Adrie Westphal.

Zeergeleerde Cobbaert, beste Christa: je hebt mij de laatste anderhalf jaar min of meer geadopteerd in het lab en ik heb altijd op je medewerking kunnen rekenen. Ik hoop wat opgepikt te hebben van je inspirerende gedrevenheid.

Hooggeleerde Willemze, beste Rein, hooggeleerde Reitsma, beste Pieter, en zeergeleerde De Gruijl, beste Frank: hartelijk dank voor jullie inzet en het steuntje in de rug zodat de rit goed ten einde zou komen.

Zeergeleerde Van Pelt, beste Hans: in 2007 was ik in jouw ogen de juiste persoon om een goed idee uit te werken. Ik ben je dankbaar dat je me als promovendus hebt aangenomen (en uitstekende wijnen hebt laten proeven).

Graag dank ik mijn collega's van de afdelingen Toxicogenetica en Dermatologie, en in het bijzonder van de afdeling Klinische Chemie, met name Huub van Rossum, Hinke Dekter, Dennis Poland, Jolanda Verhagen en Fred Romijn, voor alle hulp, gezelligheid, goede discussies, mooie momenten en slechte grappen in en buiten het lab.

Koen Wagner en Ali Vahidnia: helemaal top dat jullie mijn paranimfen willen zijn! Ik weet me in geweldig gezelschap achter de lange tafel van de Senaatskamer.

Ik dank mijn ouders voor hun steun, en ook (schoon)familie, vrienden, en iedereen die de afgelopen vier jaar met mij heeft meegeleefd: bedankt daarvoor!

Lieve Hong, alles is zo veel leuker als het samen met jou is. Zelfs allebei promotie-onderzoek doen hoort daarbij. Wat er uit mijn proefjes zou komen was altijd maar de vraag, maar de wetenschap aan het eind van de dag thuis te komen bij jou en kleine Lucy maakte steeds weer alles goed.

