



Universiteit
Leiden
The Netherlands

The susceptibility of trichophyton rubrum to photodynamic treatment

Smijs, G.M.T

Citation

Smijs, G. M. T. (2008, October 9). *The susceptibility of trichophyton rubrum to photodynamic treatment*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/13138>

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/1887/13138>

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

LIST OF PUBLICATIONS

Threes Smijs, G.M., Joke A. Bouwstra, Mojgan Talebi and Stan Pavel (submitted to *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*) Investigation of the behaviour of the cationic photosensitizer 5,10,15-tris(4-methylpyridinium)-20-phenyl-[21H,23H]-porphine trichloride after its application on healthy skin and stratum corneum infected with the dermatophyte *Trichophyton rubrum*

Threes Smijs, G.M., Aat A. Mulder, Stan Pavel, Jos J.M. Onderwater, Henk K. Koerten and Joke A. Bouwstra (2008) Morphological changes of the dermatophyte *Trichophyton rubrum* after photodynamic treatment: a scanning electron microscopic study *Medical Mycology*, **46** (04): 315-325

Threes Smijs, G.M., Joke A. Bouwstra, Mojgan Talebi and Stan Pavel (2007) Investigations of conditions involved in the susceptibility of the dermatophyte *Trichophyton rubrum* to photodynamic treatment *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **60** (4): 750-59

Threes Smijs, G.M., Joke A. Bouwstra, Hans J. Schuitmaker Mojgan Talebi and Stan Pavel (2007) A novel *ex vivo* skin model to study the susceptibility of the dermatophyte *Trichophyton rubrum* to photodynamic treatment in different growth phases, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **59**, 433-440

Richard N.S. van der Haas, Robertus L.P. de Jong, Maryam Noushazar, Kees Erkelens, **Threes G.M. Smijs**, Yan Liu, Peter Gast, Hans J. Schuitmaker and Johan Lugtenburg (2004) The Synthesis of the Dimethylester of 2'-Cyano-8'-formyl-N'-methyl-1',1a',5a',6'-tetrahydroacrido-[4,5,5a,6-bcd]-annulated 2,3-Dihydromesoporphyrin. A Novel System with Outstanding Properties as Basis for Photodynamic Therapy in the Far-Red Region of the Visible Spectrum. *Eur J Org Chem*, **19**, 4024 –4038

Threes Smijs, G.M., Richard N.S. van der Haas, Johan Lugtenburg, Yan Liu, Rob L.P. de Jong and Hans J. Schuitmaker (2004) Photodynamic treatment of the dermatophyte *Trichophyton rubrum* and its microconidia with porphyrin photosensitizers, *Photochemistry and Photobiology*, **80**, 197-202

— regel 1
— regel 2
— regel 3
— regel 4
— regel 5
— regel 6
— regel 7
— regel 8
— regel 9
— regel 10
— regel 11
— regel 12
— regel 13
— regel 14
— regel 15
— regel 16
— regel 17
— regel 18
— regel 19
— regel 20
— regel 21
— regel 22
— regel 23
— regel 24
— regel 25
— regel 26
— regel 27
— regel 28
— regel 29
— regel 30
— regel 31
— regel 32
— regel 33
— regel 34
— regel 35
— regel 36
— regel 37
— regel 38
— regel 39

Threes Smijs, G.M., Madeleine J.M. Nivard and Hans J. Schuitmaker (2004) Development of a test system for mutagenicity of photosensitizers using *Drosophila melanogaster*, *Photochemistry and Photobiology*, **79** (4), 332-338

Threes Smijs, G.M. and Hans J. Schuitmaker (2003) Photodynamic inactivation of the dermatophyte *Trichophyton rubrum*, *Photochemistry and Photobiology*, **77** (5), 556-560

Peter-Jan van Bladeren, Douwe D. Breimer, **Threes G.M. Rotteveel-Smij**s, Jaap J. Hoogeterp, George R. Mohn, Anton de Groot, A.A. van Zeeland and Arne van der Gen (1981) The activating role of glutathione in the mutagenicity of 1,2-dibromoethane, *Adv Exp Med Biol*, **136**, 809- 820

Peter-Jan van Bladeren, Douwe D. Breimer, **Threes G.M. Rotteveel-Smij**s, Peter de Knijff, George R. Mohn, Bea van Meeteren-Walchli, Wim Buijs and Arne van der Gen (1981) The relation between the structure of vicinal dihalogen compounds and their mutagenic activation via conjugation to glutathione, *carcinogenesis* , **2** (6), 499- 505

Peter-Jan van Bladeren, Douwe D. Breimer, **Threes G.M. Rotteveel-Smij**s, Roel A.W. de Jong, Wim Buijs, Arne van der Gen and George R. Mohn (1980) The role of glutathione conjugation in the mutagenicity of 1,2-dibromoethane, *Biochemical Pharmacology*, **29**, 2975-2982

Peter-Jan van Bladeren, Douwe D. Breimer, **Threes G.M. Rotteveel-Smij**s and George R. Mohn (1980) Mutagenic activation of dibromoethane and diiodomethane by mammalian microsomes and glutathione S-transferases, *Mutation Research*, **74**, 341-346.

INTERNATIONAL PATENT APPLICATIONS

“Use of a porphyrin compound for the treatment of skin fungi”

Smijs, Geertruida MT (NL, first inventor) and Schuitmaker, Johannes J (NL)

Publication number and date: US2006258635, 2006-11-16

PCT number: PCT/NL04/00079

Priority numbers: NL20031022597 20030205; WO2004NL00079 20040205

“A pharmaceutical composition for the treatment of a fungal skin disorder and a method for the preparation thereof”

Smijjs, Geertruida MT (NL, first inventor) and Schuitmaker, Johannes J (NL)

Publication number and date: WO2008/026915, 2008-03-06

PCT number: PCT/NL2007/000211

Priority number: NL1032375

____ regel 1
____ regel 2
____ regel 3
____ regel 4
____ regel 5
____ regel 6
____ regel 7
____ regel 8
____ regel 9
____ regel 10
____ regel 11
____ regel 12
____ regel 13
____ regel 14
____ regel 15
____ regel 16
____ regel 17
____ regel 18
____ regel 19
____ regel 20
____ regel 21
____ regel 22
____ regel 23
____ regel 24
____ regel 25
____ regel 26
____ regel 27
____ regel 28
____ regel 29
____ regel 30
____ regel 31
____ regel 32
____ regel 33
____ regel 34
____ regel 35
____ regel 36
____ regel 37
____ regel 38
____ regel 39

-
- regel 1
- regel 2
- regel 3
- regel 4
- regel 5
- regel 6
- regel 7
- regel 8
- regel 9
- regel 10
- regel 11
- regel 12
- regel 13
- regel 14
- regel 15
- regel 16
- regel 17
- regel 18
- regel 19
- regel 20
- regel 21
- regel 22
- regel 23
- regel 24
- regel 25
- regel 26
- regel 27
- regel 28
- regel 29
- regel 30
- regel 31
- regel 32
- regel 33
- regel 34
- regel 35
- regel 36
- regel 37
- regel 38
- regel 39
-

CURRICULUM VITAE

Threes Smijs werd geboren op 23 oktober 1954 te Breda. Haar middelbare schoolopleiding genoot zij aan het Thomas More College in Den Haag. Na haar eindexamen HAVO in 1972 begon zij aan een HBO-B opleiding Biochemie aan de Delftse Analisten Cursus (later het Van Leeuwenhoek Instituut) te Delft. Eind 1974 vertrok zij naar Jakarta en maakte zich de resterende vakken van de analistenopleiding door zelfstudie eigen, resulterend in 1977 in een theorieverklaring HBO-B Biochemie. In Jakarta werkte zij tot aan haar terugkeer naar Nederland in 1978 aan de medische faculteit van de katholieke universiteit Atma Jaya, waar zij een drinkwateronderzoek opzette en uitvoerde en microbiologie doceerde.

Na haar HBO stage aan de Technische Hogeschool te Delft waar zij onderzoek verrichtte aan methanol dehydrogenase uit *Hyphomicrobium X*, ontving zij in 1979 het diploma HBO-B Biochemie.

In datzelfde jaar begon zij bij Academisch Ziekenhuis Leiden als onderzoeksanaliste bij een onderzoek dat deel uitmaakte van het promotie traject van P.J. van Bladeren onder leiding van prof. dr. D.D. Breimer en prof. dr. A. van der Gen en dr. G.R. Mohn. Dit onderzoek had betrekking op de dubbele rol van glutathion conjugatie bij de biotransformatie van xenobiotica. Als extraneus schreef zij zich in datzelfde jaar in voor de studie scheikunde aan de Universiteit Leiden en behaalde een theorieverklaring kandidaats chemie en een voltooid bijvak farmacologie, waarbij onderzoek werd verricht naar de stereoselectiviteit van de conjugatie van (+) en (-) styreenoxide met glutathion *in vitro* en de mutageniciteit van styreenoxide voor *Salmonella thyphimurium* bacteriën.

Eind 1994 startte zij met de studie WO-Milieu-natuurwetenschappen aan de Open Universiteit Nederland (OUNL) en in 2000 keerde zij terug naar wetenschappelijk onderzoek bij het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC). Van 2000 tot 2004 werkte zij als research analiste op een STW-project (STW LKG 4890) bij de afdeling oogheelkunde. In dit project werd, in samenwerking met prof. dr. J. Lugtenburg van de Universiteit Leiden onderzoek verricht naar een fotodynamische kankertherapie gebaseerd op gesynthetiseerde porfyrines. Tegelijkertijd zette zij haar afstudeeronderzoek naar een milieuvriendelijk (porfyrine) insecticide op. Dit onderzoek werd onder leiding van dr. G.E.I. Holtkamp, dr. E.J. Middelbeek en dr. J.J. Schuitmaker uitgevoerd binnen de afdeling toxicogenetica van het LUMC. Het afstudeerverslag behaalde een nominatie voor de Milieuscriptieprijs van de Vereniging Van Milieukundigen (VVM). Het doctoraal examen aan de OUNL werd in

— regel 1
— regel 2
— regel 3
— regel 4
— regel 5
— regel 6
— regel 7
— regel 8
— regel 9
— regel 10
— regel 11
— regel 12
— regel 13
— regel 14
— regel 15
— regel 16
— regel 17
— regel 18
— regel 19
— regel 20
— regel 21
— regel 22
— regel 23
— regel 24
— regel 25
— regel 26
— regel 27
— regel 28
— regel 29
— regel 30
— regel 31
— regel 32
— regel 33
— regel 34
— regel 35
— regel 36
— regel 37
— regel 38
— regel 39

2004 gehaald en in datzelfde jaar mocht zij van deze universiteit een prijs in ontvangst nemen voor haar inspanningen voor het behoud van de NW-opleiding aan de OUNL, haar bindende rol tussen studenten onderling en tussen studenten en faculteit, haar enorme inbreng in de Facultaire opleidingscommissie en haar uitstekend uitgevoerde afstudeeronderzoek.

Van 2002 tot 2004 zette zij in haar vrije tijd een onderzoek op naar de mogelijkheid om de huidschimmel *Trichophyton rubrum* effectief te behandelen met behulp van een fotodynamische behandeling. In samenwerking met dr. S. Pavel en prof. dr. J.A. Bouwstra schreef zij hier een STW projectvoorstel voor. Dit werd door dr. S. Pavel van de afdeling dermatologie van het LUMC en prof. dr. J.A. Bouwstra van het Leiden/ Amsterdam Center for Drug Research (LACDR) in 2003 ingediend en in 2004 door de technologiestedichting STW gehonoreerd. Als wetenschappelijk onderzoeker kreeg zij in 2004 een aanstelling op dit project (STW LKG 6432) bij de afdeling dermatologie van het LUMC. Tevens werd zij gastmedewerker bij het LACDR.

Het onderzoek beschreven in dit proefschrift werd uitgevoerd onder leiding van dr. S. Pavel, prof. dr. J.A. Bouwstra en prof. dr. R. Willemze.

Nawoord

Hoewel veel aspecten in dit onderzoek berusten op een eigen initiatief, is het toch voornamelijk de reactie van de omgeving op deze initiatieven geweest die dit onderzoek hebben doen uitmonden in een proefschrift. De onderzoeksvrijheid die ik bij het LUMC heb gekregen alsmede de samenwerking met PhotoBioChem NV hebben mij de gelegenheid gegeven dit onderzoek te starten, te patenteren en het eerste artikel te publiceren.

Na deze startperiode heeft vooral het LACDR een cruciale, ondersteunende rol gespeeld in dit onderzoek. Vanaf het moment dat ik er met mijn projectvoorstel over een huidschimmel binnenstapte tot op de dag van vandaag. Met de expertise van het LACDR op het gebied van huidpenetratie ging er voor mij een wereld open.

Ook de gastvrijheid binnen de afdeling dermatologie is zeer belangrijk geweest voor dit onderzoek. Kees Tensen zorgde voor mijn “schimmellabje” in gebouw 2 van het LUMC en ik voelde me thuis bij de afdeling huidziekten.

En dan zijn er natuurlijk nog heel veel mensen die allemaal op hun eigen manier één of meerdere steentjes hebben bijgedragen aan dit proefschrift.

Op de eerste plaats zou ik de leden van de gebruikerscommissie van het STW project, STW LKG 6432, willen noemen voor de interesse die zij altijd hebben getoond voor dit onderzoek. Dit geldt in het bijzonder voor Marja Oosterlaken.

Bert Altenburg, ook jij bent heel belangrijk geweest voor mij, omdat je altijd (hoe laat het ook was) klaar stond met advies omtrent patentaanvragen etc.

Binnen het LACDR bij de DDT groep is dat op de eerste plaats Connie geweest. Je zorgde voor een warme ontvangst binnen jullie DDT groep en lette er steeds op dat ik niet vergeten werd. Aan de dagjes uit en kerstfeesten bij DDT houd ik warme herinneringen.

Madeleine Nivard is voor mij een grote steun geweest ten tijde van het schrijven van het projectvoorstel voor dit promotieonderzoek.

Ongelooflijk belangrijk voor mij waren en zijn al vele jaren lang mijn ex-PDT collega's en vrienden, Laurence, Saskia, Peter en Johan. Ik hoop dat we onze “PDT diners” nog lang kunnen voortzetten.

— regel 1
— regel 2
— regel 3
— regel 4
— regel 5
— regel 6
— regel 7
— regel 8
— regel 9
— regel 10
— regel 11
— regel 12
— regel 13
— regel 14
— regel 15
— regel 16
— regel 17
— regel 18
— regel 19
— regel 20
— regel 21
— regel 22
— regel 23
— regel 24
— regel 25
— regel 26
— regel 27
— regel 28
— regel 29
— regel 30
— regel 31
— regel 32
— regel 33
— regel 34
— regel 35
— regel 36
— regel 37
— regel 38
— regel 39

regel 1 _____
regel 2 _____
regel 3 _____
regel 4 _____
regel 5 _____
regel 6 _____
regel 7 _____
regel 8 _____
regel 9 _____
regel 10 _____
regel 11 _____
regel 12 _____
regel 13 _____
regel 14 _____
regel 15 _____
regel 16 _____
regel 17 _____
regel 18 _____
regel 19 _____
regel 20 _____
regel 21 _____
regel 22 _____
regel 23 _____
regel 24 _____
regel 25 _____
regel 26 _____
regel 27 _____
regel 28 _____
regel 29 _____
regel 30 _____
regel 31 _____
regel 32 _____
regel 33 _____
regel 34 _____
regel 35 _____
regel 36 _____
regel 37 _____
regel 38 _____
regel 39 _____

Mary, jij wast trouw al vanaf 2000 mijn al dan niet beschimmelde glaswerk af. Dat vind ik super!

Mojgan, jij zorgde er bijna 4 jaar lang voor dat er altijd voldoende SC was zodat ik door kon gaan met mijn proefjes. Zelfs toen bij station Schiedam het dak door storm wegwaaide, bleef je onvermoeibaar staan met je emmertje. Een sms'je vertelde me slechts dat je wat later zou komen! Natuurlijk deed je veel meer dan huid verwerken. Je bleek een expert op het gebied van huidpenetratie met teflon diffusiecellen. Maar het allermeest waardeer ik je inzet en goede zorgen.

In de geheimen van de porfyryne chemie werd ik volledig ingewijd door Richard van der Haas en Rob van der Steen. Richard, jij was altijd heel behulpzaam als ik niet uit de porfyryne chemie kwam. Rob, als Sylsens B fabrikant ben je natuurlijk heel belangrijk voor dit onderzoek geweest. Maar het is vooral je enthousiasme geweest voor de porfyryne chemie die zo aanstekelijk werkte dat ook ik me ging verdiepen in de ontwikkeling van nieuwe porfyryne photosensibilisatoren: een nieuw projectvoorstel werd geboren.

Johan Lugtenburg, het was een waar genoegen om gedurende mijn STW LKG4890 projectjaren met je te mogen samenwerken.

Iemand die ik absoluut ook zou willen noemen is Evert Middelbeek van de Open Universiteit Nederland. Jij overleed eind 2004 maar hebt mij altijd heel erg gesteund en me het vertrouwen gegeven dat ook ik best een boekje in elkaar zou kunnen zetten. Je had er dus gewoon bij moeten zijn!

Frans van Nieuwpoort, jij had altijd een helpende hand als er iets met mijn pc aan de hand was. Je begreep ook helemaal dat voor mij het schrijven van een wetenschappelijk artikel minder inspanning vergde dan het elektronisch indienen ervan.

En dan is er de afdeling elektronen microscopie. Hier liep ik ruim drie maanden lang de deur plat en genoot daarbij van de geboden gezelligheid en expertise. Jullie hadden beide in huis! In het bijzonder wil ik graag Henk Koerten bedanken voor de fantastische werkafspraken. Dit leverde een goede samenwerking op en een prachtig artikel tegen een mooie kostprijs. Dan Jos en Joke, jullie waren onmisbaar bij dit stukje onderzoek.

Vooral wanneer er iets niet goed ging, dan stonden jullie altijd meteen klaar en jullie leefden je helemaal in het schimmelgebeuren in!

Aat, je was vele jaren een gezellige kamergenoot maar ook een excellente hulp bij de SEM experimenten. Naast je expertise heb ik je enthousiasme bij dit onderzoek heel erg gewaardeerd!

Hans Rotteveel, op de achtergrond heb jij bij het schrijven van dit proefschrift zeker een rol gespeeld!

Tot slot alle collega's dermatologie en DDT die ik niet genoemd heb: het was een gezellige en leerzame periode!

En dan lieve Joost, wat had ik zonder jou moeten beginnen, jij was er altijd en met steeds heel veel geduld voor mij!

Ester, David, Sven en Karen, jullie zijn fantastisch!

— regel 1
— regel 2
— regel 3
— regel 4
— regel 5
— regel 6
— regel 7
— regel 8
— regel 9
— regel 10
— regel 11
— regel 12
— regel 13
— regel 14
— regel 15
— regel 16
— regel 17
— regel 18
— regel 19
— regel 20
— regel 21
— regel 22
— regel 23
— regel 24
— regel 25
— regel 26
— regel 27
— regel 28
— regel 29
— regel 30
— regel 31
— regel 32
— regel 33
— regel 34
— regel 35
— regel 36
— regel 37
— regel 38
— regel 39





