



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Development of human skin equivalents mimicking skin aging : contrast between papillary and reticular fibroblasts as a lead

Janson, D.

Citation

Janson, D. (2017, April 19). *Development of human skin equivalents mimicking skin aging : contrast between papillary and reticular fibroblasts as a lead*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/47933>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/47933>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/47933> holds various files of this Leiden University dissertation

Author: Janson, David

Title: Development of human skin equivalents mimicking skin aging : contrast between papillary and reticular fibroblasts as a lead

Issue Date: 2017-04-19

Chapter 9

Nederlandse Samenvatting

List of Publications

Curriculum Vitae

Nederlandse Samenvatting

Er zijn vele manieren om de huid te bestuderen voor wetenschappelijk onderzoek, zowel *in vitro* als *in vivo*. In het algemeen geldt dat *in vitro* onderzoeksmethoden inleveren aan complexiteit en daarmee ook aan representatief vermogen. Onderzoek in *in vivo* huid wordt uiteraard beperkt door ethische overwegingen, waardoor de experimentele mogelijkheden beperkter zijn dan in kweekschalen in het laboratorium. Daarnaast is het twijfelachtig in hoeverre de huid van proefdieren representatief is voor menselijke huid.

Ontwikkelen van een huidmodel dat huidverouderingskarakteristieken nabootst

Uit bovenstaande overwegingen is er vraag ontstaan naar complexe *in vitro* technieken die representatiever zijn voor het weefsel dat zij nabootsen. Huidmodellen zijn een voorbeeld hiervan. Een huidmodel bestaat uit twee hoofdcomponenten, de epidermis en onderliggende dermis, net zoals in *in vivo* huid. Het basisrecept voor een huidmodel bestaat uit 3 componenten: een matrix van (bindweefsel-) eiwitten (extracellulaire matrix), fibroblasten (cellen uit de dermis) en keratinocyten (cellen uit de epidermis). Eerst worden de fibroblasten en de extracellulaire matrix gecombineerd; dit is de analoog van de dermis. Daarna worden de keratinocyten op de matrix gezaaid. Deze keratinocyten zullen eerst hechten, delen en daarna differentiëren naar een volledige epidermis, bestaande uit de stratum basale, stratum spinosum, stratum granulosum en stratum corneum. De functionele eigenschappen van een huidmodel komen beter overeen met echte huid dan in een monolayer-kweek van huidcellen bereikt kan worden. In een huidmodel kan bijvoorbeeld onderzocht worden of bepaalde stoffen door de epidermis heen kunnen dringen of worden tegengehouden, iets wat in een monolayer-kweek niet mogelijk is.

Het basisrecept voor een huidmodel kan op allerlei manieren worden uitgebreid. Zo kunnen bijvoorbeeld andere celtypen worden toegevoegd, zoals immuuncellen (T-cellen, macrofagen), bloedvatcellen (endotheel cellen) of pigmentcellen (melanocyten). Ook kunnen situaties worden gecreeërd die ziekteprocessen nabootsen, zoals het infecteren met bacteriën, het toevoegen van allergenen of door een situatie te creeëren die littekenvorming veroorzaakt. Dit soort huidmodellen kunnen inzicht geven in hoe huidafwijkingen zich ontwikkelen en kunnen bijdragen aan het onderzoeken van mogelijkheden om de afwijking te bestrijden.

Veroudering van de huid wordt over het algemeen niet als een ziekte of afwijking beschouwd. Toch is huidveroudering een veel onderzocht proces. Uiteraard omdat het verminderen van de cosmetische effecten van huidveroudering een commercieel aantrekkelijke activiteit is, maar ook omdat de functies van oudere huid afnemen. Een uitgebreid spectrum aan huid-afwijkingen, van droge huid tot huidkanker, komt vaker voor in oudere huid. Het is daarom interessant om de processen die ten grondslag liggen

aan de veroudering te onderzoeken en te bestuderen of het mogelijk is de effecten van huidveroudering te voorkomen of te verminderen.

Huidveroudering wordt ingedeeld in twee typen: extrinsieke- en intrinsieke huidveroudering. Extrinsieke huidveroudering wordt veroorzaakt door externe factoren, met name UV-licht. Intrinsieke huidveroudering is de veroudering die plaatsvindt zonder invloed van externe factoren; de algemene veroudering waar het gehele lichaam op den duur aan moet geloven. De effecten van beide typen veroudering zijn verschillend. Extrinsieke huidveroudering wordt gekenmerkt door rimpelvorming en pigmentafwijkingen (ouderdomsvlekken). Intrinsieke huidveroudering wordt gekenmerkt door een dunne, slappe, schijnbaar doorschijnende huid. De effecten van extrinsieke huidveroudering zijn sterker dan die van intrinsieke huidveroudering. Echter, extrinsieke huidveroudering vindt alleen plaats op plekken die regelmatig zijn blootgesteld aan de zon, zoals het gezicht en de onderarmen. De bedekte delen van het lichaam worden daarom alleen door intrinsieke veroudering aangedaan. De focus van dit proefschrift was gericht op intrinsieke huidveroudering en daarom wordt extrinsieke huidveroudering verder buiten beschouwing gelaten.

Door de overeenkomsten met de echte huid zijn huidmodellen een interessante mogelijkheid voor *in vitro* onderzoek naar huidveroudering. Het doel van dit proefschrift was dan ook om een huidmodel te genereren dat kenmerken van huidveroudering nabootst. Om een dergelijk huidmodel te genereren is het eerst nodig om te bepalen wat voor eigenschappen van huidveroudering kunnen worden nagebootst. Er zijn een aantal histologische eigenschappen van verouderde huid die daarvoor in aanmerking komen. Ten eerste neemt de hoeveelheid extracellulaire matrix in de dermis af, waardoor de dermis dunner wordt. Daarnaast verdwijnen de retelijsten in verouderde huid. Retelijsten zijn uitstulpingen van de epidermis in de dermis; in jonge huid ziet de grens tussen de dermis en de epidermis er uit als een golf, in verouderde huid is deze grens min of meer recht (zie figuur op bladzijde 10). Ook op functioneel niveau zijn er een aantal aanknopingspunten voor een model van huidveroudering. We weten dat de fibroblasten in de dermis minder bindweefsel aanmaken en dat er meer bindweefsel wordt afgebroken naarmate we ouder worden. Omdat de barrière functie van de huid afneemt met het stijgen van de leeftijd, weten we ook dat in verouderde huid het vermogen van de keratinocyten om een volledige, goed functionerende epidermis te vormen is verminderd.

De studies beschreven in dit proefschrift zijn uitgevoerd in een relatief nieuw type huidmodel: een Fibroblast Derived Matrix (FDM) model. Een traditioneel huidmodel wordt gemaakt door fibroblasten met een matrix van collageen type I (geïsoleerd uit rattenstaarten) te mengen en dit mengsel uit te laten harden tot een gel. Op deze collageen gel worden vervolgens keratinocyten gezaaid, die zullen hechten, prolifereren en differentiëren naar een volledige epidermis. In een FDM model worden fibroblasten

gestimuleerd om extracellulaire matrix te produceren. Als dit lang genoeg wordt gedaan, zullen de fibroblasten genoeg matrix produceren om een volledige dermis te vormen, welke dan weer gebruikt kan worden om keratinocyten op te zaaien. Het voordeel van een FDM model is dat de dermis volledig uit menselijk materiaal bestaat. Doordat er geen dierlijk bindweefsel wordt toegevoegd, zal de dermis in het huidmodel beter overeenkomen met de humane dermis.

Hoofdstuk 2 beschrijft een studie waarin we aantonen dat het FDM model gebruikt kan worden voor *in vitro* studies naar huidveroudering. Bio Marine Complex, een ingrediënt van een cosmeticum dat *in vivo* bepaalde kenmerken van huidveroudering vermindert, werd toegevoegd aan FDM modellen. Dezelfde effecten die het cosmeticum bij toepassing op *in vivo* huid heeft werden ook gevonden in FDM modellen: er werd meer bindweefsel geproduceerd in de dermis en de basale keratinocyten lieten een verhoogde proliferatie zien.

Hoewel de resultaten in **hoofdstuk 2** met het FDM model veelbelovend waren, werden de experimenten niet uitgevoerd met een FDM model dat kenmerken van huidveroudering bevatte. De volgende stap was het genereren van een FDM model dat kenmerken van intrinsieke huidveroudering vertoont, zoals een verminderde productie van extracellulaire matrix in de dermis en verminderd proliferatief en differentiatie vermogen in de epidermis. Dit is het onderwerp van de overige hoofdstukken, waarin twee strategieën om huidveroudering na te bootsen in het FDM model worden beschreven: fibroblast senescence en het gebruik van papillaire en reticulaire fibroblasten.

Fibroblast senescence

Een eenvoudig *in vitro* model van veroudering is het langdurig kweken van cellen. Hayflick toonde aan dat als cellen langdurig door blijven delen in monolayer-kweken, zij uiteindelijk stoppen met delen en een aantal functionele veranderingen ondergaan. Dit werd cel senescence genoemd. Inmiddels is aangetoond dat cellen *in vivo* een vergelijkbare staat kunnen hebben.

Cel senescence vindt plaats als een cel wordt blootgesteld aan genotoxische stress. Genotoxische stress veroorzaakt schade aan het DNA in de kern van een cel. Cellen zijn beperkt in staat om genotoxische stress te weerstaan en de gevolgen daarvan te repareren. Als de stress echter meer schade veroorzaakt dan de cel aan kan, reageert de cel door te zorgen dat de DNA schade niet wordt doorgegeven aan een volgende generatie cellen. Eén van de methoden die een cel hiervoor gebruikt is senescence. De belangrijkste eigenschap van een cel die in senescence gaat is dat zij niet meer kan delen. Hiernaast veranderen er ook nog een aantal andere eigenschappen van de cel. Zo produceert een senescent cel meer stoffen die extracellulaire matrix afbreken (zoals matrix metalloproteinases) en pro-

inflammatoire stoffen.

Het aantal senescent cellen neemt toe in verouderde weefsels, waaronder fibroblasten in de huid. Vanwege dit feit en de functionele veranderingen van een senescent cel volgt de hypothese dat senescent cellen bijdragen aan veroudering. Om dit te testen in een huidmodel hebben we fibroblasten langdurig gekweekt (ongeveer 6 maanden). Ongeveer 15 % van deze fibroblasten vertoonden tekenen van senescence, aangetoond door de expressie van senescence markers p16 en β -galactosidase. Vervolgens werden met deze langdurig gekweekte fibroblasten FDM modellen gegenereerd en vergeleken met FDM modellen gegenereerd met kort gekweekte (niet senescent) fibroblasten. Dit onderzoek is beschreven in **hoofdstuk 3** van dit proefschrift.

De effecten van de lang gekweekte fibroblasten op het FDM model waren minder dan verwacht. In deze senescent FDM-modellen werd verhoogde expressie van het stress-gerelateerde eiwit keratine 16 in de epidermis geconstateerd. Verder werd er een hogere concentratie van matrix metalloproteïnase 1 (MMP1) gevonden, een enzym dat bindweefsel afbreekt. Een aantal veranderingen was opvallend afwezig, met name de proliferatie en de differentiatie van keratinocyten waren niet verschillend tussen beide situaties.

Een van de problemen in deze studie was dat de markers voor senescence, β -galactosidase en p16, niet consequent tot expressie kwamen. In dubbelkleuringen met deze markers werden niet altijd dezelfde fibroblasten aangekleurd en het aantal positieve cellen verschilde ook tussen beide markers. Daarnaast bleek dat β -galactosidase niet werkt als senescence marker in huidmodellen, omdat alle fibroblasten stoppen met delen in huidmodellen. Vanwege deze moeilijkheden met de definitie van senescent fibroblasten en omdat de strategie met de lang gekweekte fibroblasten minder effect had dan verwacht, werd de focus verlegd naar een andere strategie: het verschil tussen papillaire en reticulaire fibroblasten.

Papillaire en reticulaire fibroblasten

De dermis is morfologisch in te delen in twee compartimenten. Het gedeelte net onder de epidermis bevat relatief veel fibroblasten en bestaat uit los bindweefsel en wordt de papillaire dermis genoemd. Het diepere gedeelte van de dermis heet de reticulaire dermis en wordt juist gekenmerkt door stevig bindweefsel en een lage hoeveelheid fibroblasten. De fibroblasten uit beide type dermis kunnen apart worden geïsoleerd en op kweek gebracht en de resulterende populaties verschillen op een aantal punten van elkaar. Zo zijn papillaire fibroblasten kleiner en delen ze sneller. Gebaseerd op deze gegevens wordt verondersteld dat papillaire en reticulaire fibroblasten ook (gedeeltelijk) verschillende functies vervullen voor het onderhouden van een gezonde huid.

Tijdens veroudering van de huid wordt de papillaire dermis dunner en neemt het aantal papillaire fibroblasten af. Hierdoor verschuift de verhouding tussen papillaire en reticulaire fibroblasten in het voordeel van reticulaire fibroblasten. In een studie uit 2008 van Mine *et al.* wordt beschreven dat de relatieve vermindering van het aantal papillaire fibroblasten kan bijdragen aan de veroudering van de huid. Het is niet bekend waardoor met name de papillaire dermis wordt getroffen door huidveroudering.

Uit bovenstaande gegevens volgt de hypothese dat huid met relatief weinig papillaire fibroblasten tekenen van veroudering vertoont. Deze hypothese is verder uitgewerkt in dit proefschrift. Ten eerste, in **hoofdstuk 4**, is een gen-expressie analyse uitgevoerd op monolayer-kweken van papillaire en reticulaire fibroblasten. Dit leverde een lijst van genen op die significant verschillend tot expressie kwamen tussen papillaire en reticulaire fibroblasten. Op basis van deze lijst hebben we drie markers, Podoplanin (PDPN), Transglutaminase 2 (TGM2) en Calponin 1 (CNN1), die *in vitro* onderscheid kunnen maken tussen papillaire en reticulaire fibroblasten gevalideerd op eiwit-niveau. Daarnaast hebben we twee extracellulaire matrix eiwitten gevonden die verschillend worden uitgescheiden door papillaire en reticulaire fibroblasten: Matrix Gla Protein (MGP) en Collageen Type VI (ColVI).

Eén van de mogelijke redenen waarom tijdens huidveroudering papillaire fibroblasten afnemen is dat ze differentiëren naar reticulaire fibroblasten. In **hoofdstuk 5 en 6** hebben we op twee verschillende manieren aangetoond dat papillaire fibroblasten *in vitro* kunnen differentiëren naar reticulaire fibroblasten. De eerste manier was de papillaire langdurig in kweek te houden, zonder verdere interventies; vergelijkbaar met de langdurige kweekmethode die in **hoofdstuk 3** is gebruikt. De tweede manier was het toevoegen van de groeifactor transforming growth factor $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$). De gedifferentieerde fibroblasten toonden de karakteristieke eigenschappen van reticulaire fibroblasten in kweek: grote cellen, langzame celgroei en de expressie van de reticulaire markers beschreven in **hoofdstuk 4**.

FDM modellen met papillaire en reticulaire fibroblasten

De volgende stap was het genereren van FDM modellen met papillaire of reticulaire fibroblasten. Als alleen papillaire fibroblasten werden gebruikt in een FDM model wordt er een dunne dermis gemaakt met losmazige extracellulaire matrix, als alleen reticulaire fibroblasten werden gebruikt was de extracellulaire matrix in dermis juist dik en stevig. Dit is vergelijkbaar met de *in vivo* situatie. Het gebruik van de verschillende typen fibroblasten had niet alleen een effect op de dermis, maar ook op de epidermis. In vergelijking met FDM modellen met papillaire fibroblasten, vertoonden de keratinocyten in de epidermis van FDM modellen gegenereerd met reticulaire fibroblasten verminderde

proliferatie in het stratum basale en lagere expressie van terminale differentiatie eiwitten loricrine en filaggrine, welke belangrijk zijn voor de barrière functie van de huid. Over het algemeen konden we concluderen dat de morfologie en structuur van de epidermis in FDM modellen gemaakt met papillaire fibroblasten er beter uitzag dan in FDM modellen van reticulaire fibroblasten.

Het was niet onverwacht dat papillaire fibroblasten een schijnbaar betere epidermis konden ondersteunen, zij hebben immers *in vivo* ook een nauwer contact met de epidermis. In **hoofdstuk 7** hebben we dit verschil verder onderzocht. We hebben getest of de verschillende effecten van de fibroblast typen op de epidermis werd veroorzaakt door uitgescheiden stoffen of door de extracellulaire matrix die zij genereren. Dit hebben we gedaan door van zowel papillaire als reticulaire fibroblasten de uitgescheiden stoffen in het kweekmedium (geconditioneerd medium) en extracellulaire matrix te verzamelen en vervolgens, zonder de fibroblasten, toe te voegen aan keratinocyt kweken. Vervolgens werden de proliferatie en migratie van de keratinocyten gemeten. Er waren geen significante verschillen als de verschillende geconditioneerde kweekmedia werden gebruikt, maar wel als verschillende extracellulaire matrix werd gebruikt. De keratinocyten prolifererden en migreerden sneller op de extracellulaire matrix van papillaire fibroblasten vergeleken met de matrix van reticulaire fibroblasten.

Conclusie

De resultaten met papillaire en reticulaire fibroblasten laten zien dat het verlies van papillaire fibroblasten tijdens veroudering gevolgen kan hebben voor de conditie van de huid. Het is nog niet duidelijk wat de gevolgen zijn voor de functie van de dermis, maar het is wel duidelijk dat de epidermis beter functioneert als ze een papillaire dermis als ondergrond heeft.

Het doel van het proefschrift was om bij te dragen aan een *in vitro* model van huidveroudering in huidmodellen. Het gebruik van senescent fibroblasten leidde niet tot een volledig model van huidveroudering. Het gebruik van papillaire en reticulaire fibroblasten was meer veelbelovend. De resultaten beschreven in dit proefschrift zijn nog lastig naar de *in vitro* situatie te extrapoleren. Om die reden is er, uiteraard, nog meer onderzoek nodig.

Een mogelijke verfijning van het huidige model is het genereren van huidmodellen waarin zowel papillaire als reticulaire fibroblasten aanwezig zijn. De huidmodellen beschreven in dit proefschrift zijn allemaal gemaakt met alleen papillaire of reticulaire fibroblasten, terwijl *in vivo* altijd beide lagen aanwezig zijn, ook in verouderde huid.

Een van de grootste vragen die onbeantwoord blijft in dit proefschrift is hoe differentiatie van papillaire naar reticulaire fibroblasten plaats kan vinden *in vivo*. Differentiatie

is eenvoudig te induceren *in vitro*, maar de oorzaken van differentiatie beschreven in dit proefschrift leveren geen bevredigend inzicht over de *in vivo* situatie. Het langdurig in kweek houden en prolifereren van fibroblasten in monolayer-kweken is niet te vergelijken met fibroblasten die zich langdurig in de dermis bevinden. Het effect van TGF- β 1 op de papillaire fibroblasten *in vitro* roept ook vragen op, want TGF- β 1 komt voor in gezonde huid. Waarom differentiëren papillaire fibroblasten dan niet (of heel langzaam) *in vivo*, terwijl *in vitro* TGF- β 1 na 2 dagen al tot differentiatie leidt? De resultaten beschreven in **hoofdstuk 6** bieden een aanknopingspunt. Hoewel TGF- β 1 in monolayer-kweken van papillaire fibroblasten wel differentiatie induceert, gebeurt dit niet in FDM modellen gegenereerd met papillaire fibroblasten. Het lijkt dus alsof de papillaire dermis de fibroblasten beschermt tegen differentiatie. Dit zou kunnen doordat bestanddelen van de extracellulaire matrix de effecten van TGF- β 1 remmen of doordat de papillaire dermis signalen afgeeft die ervoor zorgen dat papillaire fibroblasten niet differentiëren.

Een van de mogelijke signalen die de papillaire dermis afgeeft kan een mechanisch signaal zijn. Het is bekend dat mechanische effecten kunnen leiden tot veranderingen in fibroblasten. Zo kan een verhoogde druk leiden tot differentiatie naar myofibroblasten, een type fibroblast dat een rol speelt in wondgenezing. Gezien het feit dat de dichtheid en structuur van de papillaire en reticulaire dermis van elkaar verschillen, is het mogelijk dat mechanische eigenschappen een rol spelen bij de differentiatie tussen papillaire en reticulaire fibroblasten. Het is mogelijk om huidmodellen gecontroleerd bloot te stellen aan mechanische stimuli, door de huidmodellen te kweken in een apparaat dat de modellen uitrekt. Dit lijkt een mooie mogelijkheid om te gebruiken voor huidmodellen gemaakt met de verschillende fibroblast typen.

TGF- β 1 kan niet alleen differentiatie naar reticulaire fibroblasten induceren, maar ook naar myofibroblasten. Myofibroblasten en reticulaire fibroblasten lijken veel op elkaar. Zo hebben beide typen grote cellichamen en vertonen ze hoge mate van contractie van extracellulaire matrix. Er is echter een belangrijk verschil: myofibroblasten brengen de marker α -smooth muscle actin (α SMA) tot expressie en reticulaire fibroblasten doen dit niet. Mogelijk zijn reticulaire fibroblasten een soort voorloper van myofibroblasten (proto-myofibroblasten). Gezien de rol van myofibroblasten in wondgenezing zou het interessant zijn om te onderzoeken wat de relatie tussen reticulaire fibroblasten en myofibroblasten precies is en wat voor factoren van invloed zijn op het differentiatie proces.

Het beschreven onderzoek biedt niet alleen aanknopingspunten voor onderzoek naar huidveroudering. Ook bij andere processen en aandoeningen kan het verschil tussen papillaire en reticulaire fibroblasten een belangrijke rol spelen. Bijvoorbeeld bij slecht helende wonden of excessieve littekenvorming kan het misschien zijn dat er een verstoring is in de balans tussen papillaire en reticulaire fibroblasten; in dit geval een teveel

aan reticulaire fibroblasten waardoor er overmatig bindweefsel wordt geproduceerd en de epidermis niet goed kan dichtgroeien.

We hebben aangetoond dat papillaire fibroblasten naar reticulaire fibroblasten kunnen differentiëren. Een interessante vraag is of het ook mogelijk is of reticulaire fibroblasten kunnen terug differentiëren naar papillaire fibroblasten of dat het mogelijk is om specifiek de papillaire fibroblasten te stimuleren. Dit concept heeft de belangstelling gewekt van de cosmetische industrie en studies zijn aan de gang om interventies te ontdekken die een dergelijk effect kunnen hebben. Als deze succesvol zijn, kan dat leiden tot interventies tegen niet alleen huidveroudering, maar ook tegen overmatige littekenvorming en verstoorde wondgenezing.

List of Publications

Rietveld M, **Janson D**, Siamari R, Vicanova J, Andersen MT, El Ghalbzouri A. *Marine-derived nutrient improves epidermal and dermal structure and prolongs the life span of reconstructed human skin equivalents*. J Cosmet Dermatol. 2012 Sep;11(3):213-22. doi: 10.1111/j.1473-2165.2012.00631.x.

Janson D, Rietveld M, Willemze R, El Ghalbzouri A. *Effects of serially passaged fibroblasts on dermal and epidermal morphogenesis in human skin equivalents*. Biogerontology. 2013 Apr; 14(2): 131-40. doi: 10.1007/s10522-013-9416-9.

Janson D, Saintigny G, van Adrichem A, Mahé C, El Ghalbzouri A. *Different gene expression patterns in human papillary and reticular fibroblasts*. J Invest Dermatol. 2012 Nov;132(11): 2565-72. doi: 10.1038/jid.2012.192.

Janson D, Saintigny G, Mahé C, El Ghalbzouri A. *Papillary fibroblasts differentiate into reticular fibroblasts after prolonged in vitro culture*. Exp Dermatol. 2013 Jan;22(1):48-53. doi: 10.1111/exd.12069.

Janson D, Saintigny G, Zeypveld J, Mahé C, El Ghalbzouri A. *TGF- β 1 induces differentiation of papillary fibroblasts to reticular fibroblasts in monolayer culture but not in human skin equivalents*. Eur J Dermatol. 2014 May-Jun;24(3):342-8. doi: 10.1684/ejd.2014.2312.

Janson D, Saintigny G, Rietveld M, Mahé, El Ghalbzouri A. *Extracellular matrix derived from papillary and reticular fibroblasts differently affect epidermal development in vitro* Eur J Dermatol. Accepted

Curriculum Vitae

David Janson was born on 2 May 1986 in Stompwijk, the Netherlands. He graduated from the Alfrink College, Zoetermeer, in 2003. He then went on to study Biomedical Sciences at the Leiden University Medical Center (LUMC). During his studies he performed internships at the departments of Endocrinology, Human Genetics and Parasitology. He obtained his Master's degree in 2008.

In 2008 David commenced his PhD project at the department of Dermatology of the LUMC under supervision of Dr. Abdoelwaheb El Ghalbzouri and Prof. Rein Willemze. The results of this PhD project can be found in this thesis.

After his PhD project in 2013, David worked as a data manager for the department of Medical Statistics of the LUMC. Since 2016, he works for the Department of Defense as a software engineer.