

# Papillomavirus-vermittelte Erkrankungen des Hundes

Christian E. Lange (Zürich)

## Zusammenfassung

Papillomaviren sind verantwortlich für eine Reihe gutartiger und bösartiger Hauttumore bei Mensch und Tier. Beim Hund steht die orale Papillomatose im Vordergrund, die eine gutartige, von selbst abklingende Erkrankung darstellt und in der Regel junge Hunde betrifft. Während die orale Papillomatose des Hundes und deren Zusammenhänge schon länger bekannt sind, hat sich in jüngerer Vergangenheit gezeigt, dass Papillomaviren wohl noch für weitere Hauterkrankungen des Hundes verantwortlich sind. Es konnten bisher sieben Hundepapillomaviren genauer beschrieben werden, die man mit diversen gutartigen, aber auch mit bösartigen Hauttumoren in Verbindung bringt. Genetische Analysen gruppieren dabei diese Viren in drei voneinander abgegrenzte Gruppen, nämlich die Papillomavirus-Genera Lambda, Tau und Chi. Anhand des gegenwärtigen Wissens aus der Humanmedizin darf man wohl davon ausgehen, dass noch zahlreiche weitere Hundepapillomaviren existieren. Das Spektrum der Papillomavirus-vermittelten Erkrankungen des Hundes dürfte analog wesentlich grösser sein als das welches bisher als gesichert gilt.

## Papillomavirus associated disorders in dogs

Papillomaviruses are responsible for various benign and malignant skin disorders in humans and animals. In case of the dog, the predominant disorder is the oral papillomatosis. These benign tumours are self regressing and usually affect young dogs. While the course of the oral papillomatosis is well known, more recent findings suggest that papillomaviruses are also responsible for other kinds of papillomatosis in dogs. Seven canine papillomaviruses being associated with some benign but also malignant tumours have been analyzed in more detail. The viruses were assigned to three distinct groups, namely the papillomavirus genera Lambda, Tau and Chi, based on genetic analysis. Based on the knowledge about papillomaviruses and papillomatoses in humans, the existence of further canine papillomaviruses seems very likely. The spectrum of papillomavirus associated disorders in dogs is also likely to exceed the presently established pathologies.

**Schlagwörter:** Hauttumor – Papillomatose – Pigmentierte Plaques – Plattenepithelkarzinom – Tumorvirus – Warze

**Key words:** Papillomatosis – pigmented plaques – skin tumor – squamous cell carcinoma – tumor virus – wart

**Nomenklatur:** BERNARD (2010)

## 1 PAPILOMAVIREN

Bei Papillomaviren handelt es sich um relativ kleine unbefüllte Viren, deren Genom in Form einer in sich geschlossenen, also zirkulären, doppelsträngigen Desoxyribonucleinsäure (DNA-Desoxyribonucleic acid) vorliegt (Abb. 1). Die DNA wird von einem ikosaedrischen Kapsid von etwa 55nm Durchmesser umschlossen, wobei zwei verschiedene Proteine dessen Bausteine darstellen. Auf dem um die achttausend Basenpaare umfassenden Genom von Papillomaviren kann man in der Regel jeweils sechs bis

acht proteinkodierende Sequenzen identifizieren, welche in Frühe (E – Early) und Späte (L – Late) unterteilt werden. Alle Gene werden von demselben DNA-Strang in RNA transkribiert. Aufgrund verschiedener Arten des Zuschneidens der primären Transkripte, des sogenannten Spleissens, ist das Repertoire an Papillomavirus-Proteinen jedoch deutlich grösser als die Anzahl der Leseraster zunächst vermuten liesse. Zu den frühen Leserastern die bei jedem Papillomavirus vorhanden sind gehören in erster Linie E1 und E2, welche für das Ablesen der Gene sowie

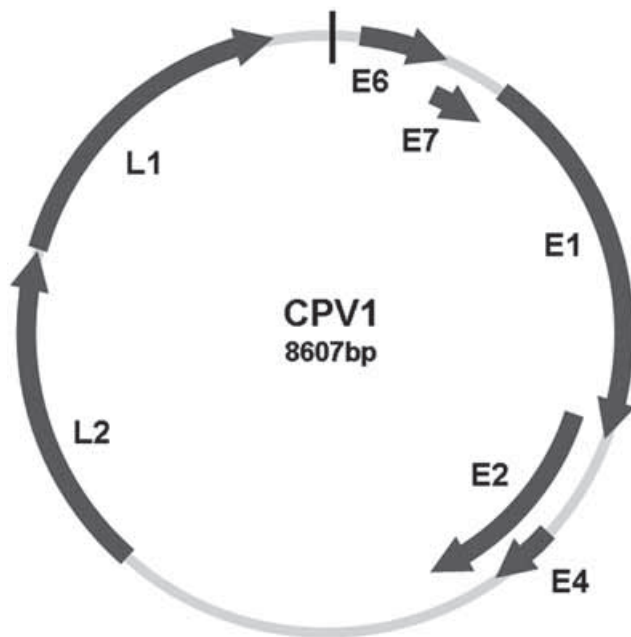


Abb. 1. Schematische Darstellung des Genoms von CPV1 mit den typischen kodierenden Sequenzen E6, E7, E1, E2, E4, L2 und L1.

Fig. 1. Schematic display of the CPV1 genome showing the typical coding sequences E6, E7, E1, E2, E4, L2 and L1.

die Vervielfältigung des Genoms wichtig sind. Die späten Leseraster werden als L1 und L2 bezeichnet, die entsprechenden Proteine sind die Bestandteile des Kapsids. L1 und L2 sind wie E1 und E2 bei jedem Papillomavirus klar zu identifizieren, was an bestimmten konservierten Regionen und ihrer Position auf dem Genom liegt; die grössten Ähnlichkeiten weisen Papillomaviren dabei in der Sequenz von L1 sowie in ähnlichem Masse auch in der von E1 auf. Die Leseraster E6 und E7, die bei den meisten Papillomaviren gefunden werden können, unterscheiden sich in weit höherem Masse voneinander. Ihre Funktionen sind vielfältig und nicht für alle Papillomaviren genau bekannt, es werden ihren Produkten aber generell wesentliche Funktionen in der Krebsentstehung zugeschrieben. Vor allem im Falle der für einige Tumore beim Menschen verantwortlichen Typen sind diese Mechanismen recht genau untersucht worden (HOWLEY & LOWY 2007).

Papillomaviren sind in einer Vielzahl beim Menschen, aber auch bei einer Reihe von Tierarten beschrieben. Beim Menschen kennt man bis heute mehr als 150 verschiedene Typen, die anhand der DNA-Sequenz ihres L1 Genes kategorisiert werden. Man geht anhand dieser Vielfalt davon aus, dass Papillomaviren bereits eine lange Evolutionsge-

schichte hinter sich haben. Im Gegensatz zu Genomen von Viren wie HIV oder Influenza, deren Erbinformation in Form von Ribonukleinsäure (RNA) gespeichert ist, manifestieren sich Veränderungen in DNA-Genomen in der Regel nämlich verhältnismässig langsam.

Die Bedeutung der Papillomaviren erschloss sich erst in den vergangenen Jahrzehnten, als es möglich wurde, mittels neuer Labortechniken die Erreger zu charakterisieren und zuverlässig nachzuweisen. Eine ganze Reihe von Erkrankungen der Haut und der Schleimhäute konnte inzwischen Papillomaviren zugeschrieben werden. Es handelt sich dabei meist sowohl um gutartige als auch um bösartige Tumore, wobei man davon ausgeht, dass das Virus für die Entstehung letzterer zwar notwendig, allein aber nicht ausreichend ist. Man nimmt an, bzw. hat in verschiedenen Fällen auch bereits nachweisen können, dass bestimmte genetische Faktoren sowie Umweltfaktoren, z. B. starke Belastung mit ultraviolettem Licht, eine Rolle bei der Entstehung Papillomavirus-bedingter bösartiger Tumore spielen.

Die bedeutendste Erkrankung, für die Papillomaviren bei Menschen verantwortlich sind ist der Gebärmutterhalskrebs, dessen Entstehung in praktisch allen Fällen eine Papillomavirus-Infektion vorausgeht. Gegen die häufigsten dafür verantwortlichen Papillomaviren konnten dank intensiver Forschungsanstrengungen inzwischen prophylaktische Impfungen entwickelt werden (ZUR HAUSEN 2002).

## 2 PATHOBIOLOGIE

Bei Papillomaviren handelt es sich allgemein um speziesspezifische Krankheitserreger, was bedeutet, dass beispielsweise die Papillomaviren, die man beim Hund findet und die dort Veränderungen hervorrufen, nicht auf den Menschen übergehen und dort Erkrankungen hervorrufen können. Von dieser generellen Regel der Speziespezifität bei Papillomaviren gibt es allerdings auch eine Ausnahme, nämlich einige Papillomaviren des Rindes. Die beiden Rinder-Papillomaviren BPV1 und BPV2 können neben ihrem eigentlichen Wirt, dem Rind auch das Pferd infizieren, wo sie eine stark wuchernde Hauterkrankung, das sogenannte Equine Sarcoid auslösen können (SCOTT 2003).

Der Lebenszyklus von Papillomaviren ist eng verknüpft mit dem der befallenen Gewebe, also in erster Linie der verhornenden Haut und der Schleimhäute. Zellen mit der Fähigkeit sich zu teilen, also den Zellzyklus zu durchlaufen, befinden sich im Falle der verhornenden Haut lediglich in der untersten Schicht der Oberhaut (Epidermis) und

sind somit durch viele Lagen älterer (sich differenzierender oder ausdifferenzierter) sowie toter Zellen (Hornschicht) vor Einflüssen der Aussenwelt geschützt. Papillomaviren müssen solche teilungsfähigen Zellen infizieren um sich im Gewebe erfolgreich etablieren zu können. Man geht deshalb davon aus, dass kleine Verletzungen den Viren als Eintrittspforte zu dieser Zellschicht dienen (ZUR HAUSEN 1996). Papillomaviren nutzen zelleigene Rezeptoren auf der Oberfläche und später das zelleigene Transportsystem, um ihre DNA in den Kern einzuschleusen, wo diese sowohl abgelesen als auch vermehrt wird. Nach einer ersten Phase, in der ein paar Dutzend bis wenige hundert Kopien der Virus DNA hergestellt werden, verdoppelt sich diese im weiteren jeweils synchron mit dem normalen Zellzyklus (HOWLEY & LOWY 2007). Auf diese Weise haben die Tochterzellen nach der Teilung etwa gleich viele Kopien der Papillomavirus DNA wie die Vorläuferzellen. Während dies in der unteren Epidermis geschieht, entstehen vollständige Viren, mit der Fähigkeit neue Wirte zu infizieren nur in den oberen Schichten, wo die Differenzierung der Zellen bereits fortgeschritten ist und die späten Gene des Virus abgelesen werden. Dort wird die DNA der Viren in die ikosaedrischen Viruskapside verpackt und ist dann bereit zur Freisetzung.

Im Gegensatz zu verschiedenen anderen Viren zerstören Papillomaviren aber die infizierten Zellen nicht aktiv. Die neu gefertigten Papillomaviren werden somit erst freigesetzt, wenn die Zelle in einer der oberen Hautschichten quasi eines natürlichen Todes stirbt und auseinander fällt. Klinische Symptome einer typischen gutartigen Papillomatose, wie der oralen Papillomatose des Hundes, treten etwa ein bis zwei Monate nach der Infektion auf, doch nicht jede Infektion scheint zu Veränderungen zu führen (M'FADYEAN & HOBDDAY 1898). Auf der Haut klinisch gesunder Menschen und Tiere findet man beispielsweise häufig die DNA von Papillomaviren (ANTONSSON 2000, ANTONSSON 2002). Ob dies bedeutet, dass eine Infektion vorliegt, oder ob die Viren bzw. deren DNA lediglich auf der Haut vorkommt, ist nicht genauer bekannt. Beim Hund konnte in einer klinisch symptomfreien Test-Population von knapp hundert Tieren bei mehr als der Hälfte der getesteten Hunde Papillomavirus-DNA entweder in der Maulschleimhaut oder auf der verhornenden Haut zwischen den Zehen nachgewiesen werden (LANGE 2011).

### 3 Immunologie

Eine wichtige Rolle beim Verlauf von Papillomavirusinfektionen spielt das Immunsystem des befallenen Organismus.

Dass Hunde, die die orale Papillomatose überstanden haben, nach erneutem Kontakt mit demselben Erreger keinerlei Symptome mehr entwickeln, führte bereits früh zu der Annahme, dass die Tiere einen Schutz gegen die Infektion aufbauen (M'FADYEAN & HOBDDAY 1898). Wie man heute weiss, sind für die Ausprägung dieses Schutzes gegen eine erneute Infektion Antikörper verantwortlich, welche der Körper nach dem Kontakt mit dem Virus bildet. Diese Antikörper sind Teil der sogenannten humoralen Immunantwort. Jedoch sind diese nicht dafür verantwortlich, dass eine akute Papillomatose abklingt. Für die erfolgreiche Bekämpfung einer solchen Infektion ist die zelluläre Immunantwort entscheidend. Ein Organismus mit funktionierendem Immunsystem wird entsprechend mit den meisten Papillomavirus Infektionen fertig, so dass ein Grossteil der Papillomatosen von selber wieder verschwindet, also transient ist. Umgekehrt kann man beim Hund ebenso wie beim Menschen beobachten, dass im Falle eines defekten Immunsystems, Papillomaviren sehr massive Symptome hervorrufen können. Solche Defekte können genetisch bedingt sein, also vererbt bzw. angeboren, oder können erworben sein, wie beispielsweise durch eine Infektion mit dem Aids Erreger HIV im Falle des Menschen. Auch länger andauernde Einnahme von immunsuppressiven Medikamenten wie Kortison oder Zyklosporin A kann zum Ausbruch einer Papillomatose führen (FRAZER 1996, FAVROT 2005, GOLDSCHMIDT 2006).

### 4 NACHWEISMETHODEN

Eine der klassischen Methoden zum Virusnachweis ist die Virusisolation. Bei dieser wird aus infiziertem Gewebe infektiöses Material auf kultivierte Zellen gebracht, um Viren dann in Zellkultur zu vermehren. Viele Viren lassen sich dadurch relativ einfach studieren und charakterisieren. Die Erforschung von Papillomaviren und damit verbundener Krankheiten wurde aber seit jeher dadurch erschwert, dass das Virus sich nicht in Kultur vermehren lässt. Wohl aber ist eine Infektion von empfänglichen Tieren mittels Extraktes aus Papillomen möglich, ebenso wie eine Anreicherung von Virus aus betroffenem Gewebe. Beide Methoden wurden wiederholt angewendet um zu zeigen, dass die Viren für bestimmte Veränderungen verantwortlich sind. Da sie sehr aufwändig sind, wurden indessen auch viele andere Methoden angewandt, um Infektionen nachzuweisen. Zur genaueren Untersuchung der Papillomavirus Biologie wurden inzwischen diverse Zellkultursysteme entwi-

ckelt, mit denen man Teile einer Papillomavirus-Infektion eingehend studieren kann.

Viren im allgemeinen und auch Papillomaviren im speziellen können indirekt oder direkt nachgewiesen werden. Indirekte Methoden basieren auf morphologischen Veränderungen von infizierten Zellen oder dem Nachweis von Antikörpern gegen das infektiöse Agens. Direkte Methoden basieren auf dem Nachweis von virusspezifischen Proteinen oder Nukleinsäuren.

Die am häufigsten für den direkten Virusnachweis verwendete Methode ist derzeit die Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaktion; PCR), bei der ein kurzes Stück DNA exponentiell vermehrt (amplifiziert) und so sichtbar gemacht wird. Mit dieser Methode lässt sich die DNA bekannter Viren zuverlässig nachweisen. Da typischerweise stark konservierte Regionen des Genoms amplifiziert werden, lassen sich mit dieser Technik auch zuvor unbekannte aber verwandte Papillomaviren aufspüren. Mit gewissen Breitband-PCRs lässt sich DNA dutzender humaner sowie, wie wiederholt gezeigt werden konnte, ebenfalls DNA vieler tierpathogener Papillomaviren nachweisen (FORSLUND 1999, ANTONSSON 2002, LANGE 2011).

Eine andere Methode, die sich die zirkuläre Struktur des Papillomavirus-Genoms zunutze macht um dieses zum Nachweis zu vermehren nennt sich Rolling Circle Amplifikation (RCA) (RECTOR 2004). Hierbei wird eine zirkuläre DNA fortlaufend kopiert. Da diese Methode völlig unabhängig von der Sequenz funktioniert und lediglich auf die Geschlossenheit des Genoms angewiesen ist, lässt sich damit theoretisch jedes Papillomavirus nachweisen. Zudem kann die mit RCA amplifizierte PV-DNA im folgenden weiterverarbeitet werden, so dass sie in Bakterienzellen praktisch unendlich vermehrt werden kann und so für weitere Experimente in grosser Menge zu Verfügung steht. Im Vergleich zur PCR ist die RCA allerdings bedeutend weniger empfindlich, so dass wesentlich mehr Papillomavirus-DNA vorhanden sein muss, um diese zu einer sichtbaren Menge zu vermehren.

Sowohl im Falle der Produkte einer PCR als auch bei der mittels RCA amplifizierten und in Bakterien vermehrten DNA kann man die Genomsequenz bestimmen. Diese gibt genauen Aufschluss darüber, um welches Papillomavirus es sich in einem konkreten Fall handelt. Diese Information kann wichtig sein, da man z. B. weiss, dass die Infektion mit bestimmten humanen Papillomaviren viel häufiger zu bösartigen Veränderungen führt als dies bei anderen der Fall ist. Man teilt vor diesem Hintergrund humane Papillomaviren entsprechend ein in solche mit hohem Risiko zu

Krebsentstehung (high risk HPV) und solche mit geringem Risiko (low risk HPV) (LORINCZ 1992, ZUR HAUSEN 2002). Diese Einteilung hat vor allem in der Klinik eine grosse Bedeutung und existiert parallel zur genetisch basierten Einteilung von Papillomavirus-Typen in Genera und Spezies.

## 5 ORALE PAPILLOMATOSE DES HUNDES

Papillome stellen beim Hund eine von alters her bekannte Erkrankung dar. Die mit Abstand bekannteste ist die orale Papillomatose, an welcher vorwiegend junge Tiere erkranken. Betroffen sind in erster Linie die Schleimhaut der Maulhöhle sowie die Lippen und der so genannte mukokutane Übergang zur verhornenden Gesichtshaut. Auch die Zunge, die Speiseröhre und sogar die Augenlider können jedoch betroffen sein (Abb. 2). Die Veränderungen sind mannigfaltig, wobei meist blumenkohlartige Wucherungen beschrieben werden (Abb. 3); auch fransige oder singular knotige Ausprägungen sind häufig zu beobachten. Die gutartigen Tumore können dabei vereinzelt auftreten, aber durchaus auch grosse Bereiche von Lippen und Maulhöhle betreffen. Auch wenn die oralen Papillome in schweren Fällen allein durch ihre Grösse eine starke Beeinträchtigung für den Hund darstellen können, so dass eine chirurgische Entfernung nötig wird, stellt die Erkrankung in den allermeisten Fällen kein dauerhaftes Problem für das betroffene Tier dar. Die Papillome bilden sich innerhalb weniger Monate nach Auftreten der ersten, dem Halter meist unbemerkt bleibenden Symptome ohne äusseres Zutun vollständig zurück (NICHOLLS 1999).



Abb. 2. Papillomatose am Augenlid bei einem Beagle.

Fig. 2. Eye lid papillomatosis in a Beagle dog.





Abb. 3. Orale Papillomatose mit blumenkohlartiger Ausprägung bei einem Deutschen Schäferhund.

Fig. 3. Oral papillomatosis with characteristic cauliflower like appearance in a German shepherd dog.

Da schon im 19. Jahrhundert wiederholt beobachtet wurde, dass die orale Papillomatose in Hundehaltungen häufig mehrere Tiere befällt, wurde ein infektiöser Charakter angenommen und bereits 1898 durch Übertragungsversuche bestätigt (M'FAYDEAN & HOBDAJ 1898). Der Charakter des Erregers blieb jedoch einstweilen noch unbekannt. Zu diesem Zeitpunkt steckte die Mikrobiologie noch in ihren Anfängen, auch wenn der Nachweis des ersten tierischen Virus überhaupt, des Erregers der Maul- und Klauenseuche, in eben jenem Jahr gelang.

Dass es sich auch bei dem Erreger der oralen Papillomatose um ein Virus handelt, konnte indessen erst mehr als 60 Jahre später gezeigt werden (CHAMBERS & EVANS 1959). Verschiedene experimentelle Untersuchungen konnten in der Folge weitere Aspekte der Erkrankung beleuchten und beinahe ein Jahrhundert nach den Versuchen von M'Faydean und Hobday hatte man auch das komplette Genom des als kaninen oralen Papillomavirus (COPV) entschlüsselt (DELIUS 1994). Zu diesem Zeitpunkt hatte man allerdings bereits zahlreiche Genome von humanen, sowie von einigen weiteren tierischen Papillomaviren wie von Rind und Kaninchen eingehend untersucht.

Da diverse Berichte vorliegen, die Fälle von kaniner oraler Papillomatose auf verschiedenen Kontinenten beschreiben, lässt sich vermuten, dass das COPV weltweit vorkommt. Man geht zudem davon aus, dass die orale Papillomatose beim Hund ein häufiges Phänomen ist, ohne dies auf genaue Zahlen stützen zu können. Da das Immunsystem der betroffenen Hunde jedoch Antikörper gegen COPV produziert, die wirkungsvoll vor einer wiederholten

Infektion mit dem selben Virus schützen, erkranken sie nur einmal daran (M'FADYEAN & HOBDAJ 1898). In manchen grossen Hundehaltungen verwendet man deshalb inaktivierten Warzenextrakt mit Erfolg als Impfstoff. Da die Antikörper auch nach Abklingen der Symptome im Blut verbleiben, kann man dies zudem nutzen um abzuschätzen, in welchem Umfang das Virus zirkuliert. Entsprechende Blutuntersuchungen legen nahe, dass in der Schweiz mindestens 10% der Hundepopulation Kontakt zu COPV hatten (LANGE 2009b). Nicht nur unser Haushund scheint unter dieser Erkrankung zu leiden; identische Veränderungen hat man auch beim Wolf und beim Kojoten beobachtet (GREIG 1973, SAMUEL 1978). Molekularbiologische Befunde von diesen Tieren fehlen allerdings.

Während man in einem Jahrhundert Forschung vieles über Papillomaviren im Allgemeinen und COPV im speziellen gelernt hatte, so hatte sich indessen auch gezeigt, dass die orale Papillomatose wahrscheinlich nicht die einzige Hauterkrankung darstellt, die beim Hund durch Papillomaviren hervorgerufen wird.

## 6 KUTANE PAPILLOMATOSEN DES HUNDES

Die grosse Vielfalt der papillomatösen Erkrankungen beim Hund drängte die Vermutung auf, dass COPV nicht das einzige Virus sei und ähnlich wie beim Menschen noch andere Virustypen existieren könnten. Die Verbesserung und Vereinfachung von Amplifizierungs- und Sequenzierungs-Methoden ermöglichten denn auch die Entdeckung weiterer Hundepapillomaviren in der jüngeren Vergangenheit. Von sechs weiteren Papillomaviren wurden bisher die kompletten Genome entschlüsselt und veröffentlicht, die mit kanines (Englisch: canine) Papillomavirus (CPV) und einer Nummer bezeichnet werden. Da COPV das erste Papillomavirus war, das beim Hund entdeckt wurde, wird dieses nun als CPV1 geführt. Die Veränderungen, die mit diesen Papillomaviren in Verbindung stehen, betreffen die behaarte Haut und sind sehr verschiedener Art. Die am häufigsten beschriebenen sind klassische Warzen, invertierte Warzen und pigmentierte Plaques (Tabelle 1).

Klassische Warzen ähneln in ihrer Art der oralen Papillomatose, kommen aber an verschiedensten Stellen behaarter oder nicht behaarter Haut vor. Derartige in aller Regel gutartige Veränderungen wurden bisher im Zusammenhang mit CPV1 und CPV2 beschrieben.

Eine andere immer wieder beobachtete Veränderung stellen die invertierten Papillome dar. Bei diesen scheint das Wachstum anders als bei der oralen Papillomatose

Tab. 1. Kanine Papillomaviren und assoziierte Erkrankungen

Virus	Genus	Assoziierte klinische Manifestationen
CPV1	Lambda	Orale Papillome, klassische Warzen, invertierte Papillome, Plattenepithelkarzinome
CPV2	Tau	Invertierte Papillome, Plattenepithelkarzinome
CPV3	Chi	Pigmentierte Plaques, Plattenepithelkarzinome
CPV4	Chi	Pigmentierte Plaques
CPV5	Chi	Pigmentierte Plaques
CPV6	Lambda	Invertierte Papillome
CPV7	Tau	Klassische Warzen, Plattenepithelkarzinome

nicht aufblühend nach aussen sondern nach innen gerichtet zu sein, so dass sich Warzen mit einem kraterartigen Aussehen bilden (Abb. 4). In der klinischen, speziell aber in der mikroskopischen Betrachtung lassen sich mindestens vier verschiedene Untertypen von invertierten Papillomen unterscheiden. Dies sind einmal die mit etwa 1–2 cm Durchmesser relativ grossen gräulichen von Campbell charakterisierten, die in der Regel einzeln oder vereinzelt im Bauchbereich auftreten (Abb. 4) (CAMPBELL 1988). Des weiteren gibt es die von Shimada typisierten invertierten Papillome, die mit einem Durchmesser um die 4 mm deutlich kleiner sind, keine Pigmentierung aufweisen und in grösserer Zahl über den ganzen Körper verteilt auftauchen können (SHIMADA 1993). Der von Le Net beschriebene Typ ist schwarz pigmentiert, mit nur rund 2 mm Durchmesser nochmals kleiner und zudem auch weniger erhaben (LE NET 1997). Der von Goldschmidt bestimmte

Typ schliesslich hat eher Ähnlichkeit mit den klassischen von Campbell klassifizierten invertierten Papillomen, zeigt aber eine Tendenz zwischen den Zehen aufzutreten (GOLDSCHMIDT 2006). Es scheint, dass diese verschiedenen Typen zudem mit jeweils einem ganz bestimmten Papillomavirus in Verbindung stehen (LANGE 2010). Ein häufig in einer bestimmten Form von invertierten Papillomen nachgewiesenes Virus ist CPV2, wobei auch gezeigt wurde, dass mit diesem Virus infizierte Papillome sich zu Plattenepithelkarzinomen entwickeln können (GOLDSCHMIDT 2006, YUAN 2007). Ein weiteres Virus, das mit invertierten Papillomen in Verbindung steht, ist CPV6 (LANGE 2009a).

Bei pigmentierten Plaques handelt es sich um leicht erhabene schwarz pigmentierte Warzen, die stets zu mehreren auftreten. Man findet sie typischerweise an den Beinen oder am Bauch der betroffenen Tiere (Abb. 5). Eine Rasse, bei der diese Art der Veränderungen relativ häufig



Abb. 4. Pigmentierte Plaques bei einem Mops mit CPV4 Infektion.

Fig. 4. Pigmented plaques in a CPV4 infected pug.



Abb. 5. Invertiertes Papillom bei einem Flat Coated Retriever (aus Lange 2010).

Fig. 5. Inverted papilloma in a flat coated retriever (from Lange 2010).

beobachtet wurde, ist der Mops, bei dem in diesem Zusammenhang stets CPV4 nachgewiesen wurde. Abgesehen vom kosmetischen Aspekt scheinen die pigmentierten Plaques für die betroffenen Tiere in der Regel kein Problem darzustellen (NAGATA 1995, NARAMA 2005, TOBLER 2008). Im Zusammenhang mit einigen Viren wie CPV3 wird jedoch vermutet, dass auch pigmentierte Plaques eine Vorstufe für die Entwicklung von bösartigen Hauttumoren wie Plattenepithelkarzinomen darstellen (ZAUGG 2005, TOBLER 2006, MUNDAY 2011). Während Infektionen mit CPV3 in der Schweiz selten zu sein scheinen, gibt es serologische Hinweise dafür, dass Hunde in Südafrika deutlich häufiger mit diesem Erreger Kontakt haben (LANGE 2009b). Ein weiteres Virus, das mit pigmentierten Plaques in Verbindung steht ist CPV5 (LANGE 2009a).

**7 GENETISCHE HINTERGRÜNDE**

Im Zusammenhang mit diversen gutartigen sowie bösartigen Hauttumoren ist beim Hund DNA von Papillomaviren nachgewiesen worden, allerdings konnten nicht von allen diesen Viruskandidaten auch die Genome vollständig entschlüsselt werden. Auch anhand von Teilen eines Papillomavirusgenoms lassen sich gewisse Rückschlüsse über dessen potentielle Einordnung treffen. Vollständige DNA Sequenzen liegen derzeit von sieben Hundepapillomaviren vor, die sich in verschiedener Hinsicht teilweise stark unterscheiden (LANGE 2009a). CPV1 welches das grösste bekannte Papillomavirus-Genom besitzt, ist mit 8607 Basenpaaren beispielsweise um mehr als 10% grösser als z.B. CPV3, CPV4 oder CPV5.

Analysiert man die Genome der Papillomaviren bzw. deren konservierte Regionen in Bezug auf Ähnlichkeiten, so kann man daraus einen wahrscheinlichen Stammbaum errechnen. Für die Hundepapillomaviren ergibt sich dabei eine Aufteilung der bekannten Viren in drei verwandtschaftliche Gruppen, die als Genera bezeichnet werden. Die drei Genera Lambda, Tau und Chi grenzen sich hierbei recht stark voneinander ab (Abb. 6), so dass die Existenz eines gemeinsamen Vorfahren verhältnismässig lange zurückliegen dürfte. Dem Genus Lambda, dem CPV1 und CPV6 zugeordnet werden, gehören zudem noch Papillomaviren anderer, vornehmlich katzenartiger Fleischfresser an. Aus den anderen beiden Genera sind ausser den Hundepapillomaviren bisher keine Vertreter anderer Arten bekannt.

In Bezug auf die mit den Papillomaviren in Verbindung stehenden Erkrankungen fällt bei dieser Betrachtung auf, dass die mit pigmentierten Plaques in Verbindung stehen-

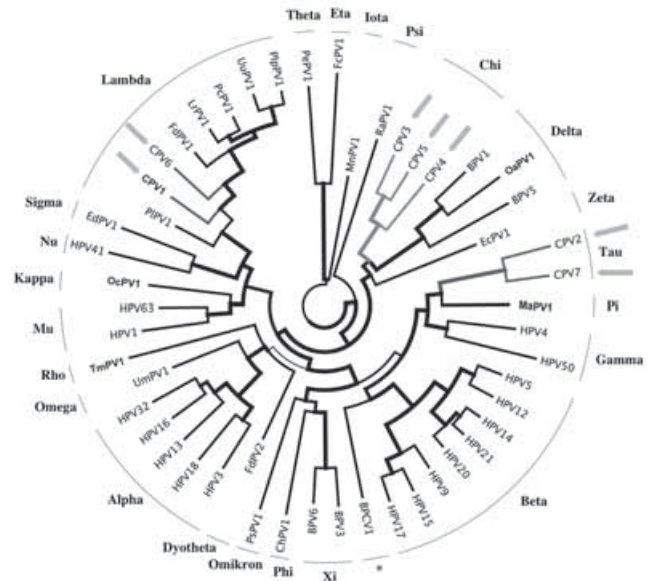


Abb. 6. Verwandtschaftsbaum von 50 Papillomaviren basierend auf der Sequenz des jeweiligen L1 Gens.  
Fig. 6. Phylogenetic tree of 50 papillomaviruses based on the sequence of the L1 gene.

den Papillomaviren alle dem Genus Chi angehören und dieses Genus bis anhin auch nur solche umfasst (LANGE 2009a, BERNARD 2010).

**8 DISKUSSION UND AUSBLICK**

Lange setzte man mangels tiefergehender Studien Papillomaviren beim Hund mit der oralen Papillomatose gleich. Dass dies zu kurz greift, hat sich inzwischen gezeigt. Ebenso wie man zunächst erkannt hatte, dass Papillomaviren beim Hund wahrscheinlich bei der Entstehung verschiedener Veränderungen eine Rolle spielen, konnte gezeigt werden, dass nicht ein und dasselbe Virus für die verschiedenen beobachteten Veränderungen verantwortlich ist, sondern dass mehrere unterschiedliche Papillomaviren beim Hund eine Rolle spielen. Diese bisher bekannten unterscheiden sich teilweise sehr stark voneinander (LANGE 2009a). Angesichts der Vielfalt der Papillomaviren, die man bisher beim Menschen nachgewiesen hat, markiert unser heutiges Wissen über Papillomatosen wohl gerade erst die Spitze des Eisbergs. Um der Bedeutung der Papillomaviren beim Hund auf den Grund zu gehen, bedarf es sicher zunächst einmal einer fundierten Bestandaufnahme entsprechender Erkrankungen wie auch der Analyse der entsprechenden Viren. Da Papillomaviren auch auf der



Haut klinisch gesunder Individuen vorkommen (ANTONSSON 2000, LANGE 2011), wird die Aufklärung der Biologie der Papillomatosen nicht nur beim Hund weiterhin eine Herausforderung darstellen.

## 9 VERDANKUNG

Dank gebührt allen, die an der Erforschung der caninen Papillomatosen beteiligt sind, insbesondere meinen Kollegen Prof. Dr. Mathias Ackermann, Prof. Dr. Claude Favrot und Dr. Kurt Tobler.

## 10 LITERATUR

- ANTONSSON, A., O. FORSLUND, H. EKBERG, G. STERNER & B. HANSSON. 2000. The ubiquity and impressive genomic diversity of human skin papillomaviruses suggest a commensalic nature of these viruses. *J. Virol.*, 74, 11636–11641.
- ANTONSSON, A. & B. HANSSON. 2002. Healthy skin of many animal species harbors papillomaviruses which are closely related to their human counterparts. *J. Virol.*, 76, 12537–12542.
- BERNARD, H., R. BURK, Z. CHEN, K. VAN DOORSLAER, H. HAUSEN & E. DE VILLIERS. 2010. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology*, 401, 70–79.
- CAMPBELL, K. L., J. P. SUNDBERG, M. H. GOLDSCHMIDT, C. KNUPP & M. E. REICHMANN. 1988. Cutaneous inverted papillomas in dogs. *Vet. Pathol.*, 25, 67–71.
- DELIUS, H., M. VAN RANST, A. JENSON, H. ZUR HAUSEN & J. SUNDBERG. 1994. Canine oral papillomavirus genomic sequence: a unique 1.5-kb intervening sequence between the E2 and L2 open reading frames. *Virology*, 204, 447–452.
- FAVROT, C., T. OLIVRY, A. H. WERNER, G. NESPECCA, A. UTIGER, P. GREST & M. ACKERMANN. 2005. Evaluation of papillomaviruses associated with cyclosporine-induced hyperplastic verrucous lesions in dogs. *Am. J. Vet. Res.*, 66, 1764–1769.
- FORSLUND, O., A. ANTONSSON, P. NORDIN, B. STENQUIST & B. HANSSON. 1999. A broad range of human papillomavirus types detected with a general PCR method suitable for analysis of cutaneous tumours and normal skin. *J. Gen. Virol.*, 80, 2437–2443.
- FRAZER, I. H. 1996. Immunology of papillomavirus infection. *Curr. Opin. Immunol.*, 8, 484–491.
- GOLDSCHMIDT, M. H., KENNEDY, J. S., KENNEDY, D. R., YUAN, H., HOLT, D. E., CASAL, M. L., TRAAS, A. M., MAULDIN, E. A., MOORE, P. F., HENTHORN, P. S., HARTNETT, B. J., WEINBERG, K. I., SCHLEGEL, R. & FELSBURG, P. J. 2006. Severe papillomavirus infection progressing to metastatic squamous cell carcinoma in bone marrow-transplanted X-linked SCID dogs. *J. Virol.* 80, 6621–6628.
- GREIG, A. S. & K. M. CHARKTON. 1973. Electron Microscopy of the Virus of Oral Papillomatosis in the Coyote. *J. Wildl. Dis.*, 9, 359–361.
- HOWLEY, P. M. & D. R. LOWY. 2007. Papillomaviruses. In *Fields Virology*, 5<sup>th</sup> edn, pp. 2299–2354. Edited by D. M. Knipe & P. M. Howley. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- LANGE, C. E., K. TOBLER, M. ACKERMANN, L. PANAKOVA, K. THODAY & C. FAVROT. 2009a. Three novel canine papillomaviruses support taxonomic clade formation. *J. Gen. Virol.*, 90, 2615–2621.
- LANGE, C. E., K. TOBLER, K. BRANDES, K. BREITHARDT, L. ORDEIX, W. VON BOMHARD & C. FAVROT. 2010. Canine inverted papillomas associated with DNA of four different papillomaviruses. *Vet. Dermatol.*, 21, 287–291.
- LANGE, C. E., K. TOBLER, C. FAVROT, M. MÜLLER, J. NÖTHLING & M. ACKERMANN. 2009b. Detection of antibodies against epidermodysplasia verruciformis-associated canine papillomavirus 3 in sera of dogs from Europe and Africa by enzyme-linked immunosorbent assay. *Clin. Vaccine Immunol.*, 16, 66–72.
- LANGE, C. E., S. ZOLLINGER, K. TOBLER, M. ACKERMANN & C. FAVROT. 2011. The clinically healthy skin of dogs is a potential reservoir for canine papillomaviruses. *J. Clin. Microbiol.*, 49, 707–709.
- LE NET, J. L., G. ORTH, J. P. SUNDBERG, P. CASSONNET, M. T. MASSON, C. GEORGE & L. LONGEART. 1997. Multiple pigmented cutaneous papules associated with a novel canine papillomavirus in an immunosuppressed dog. *Vet. Pathol.*, 34, 8–14.
- LORINCZ, A. T., R. REID, A. B. JENSON, M. D. GREENBERG, W. LANCASTER & R. J. KURMAN. 1992. Human papillomavirus infection of the cervix: relative risk associations of 15 common anogenital types. *Obstet. Gynecol.*, 79, 328–337.
- M'FADYEAN, J. & HOBDAEY, E. 1898. Note on the experimental transmission of warts in the dog. *J. Comp. Path. & Therap.*, 11, 341–344.
- MUNDAY J. S., K. I. O'CONNOR & B. SMITS. 2011. Development of multiple pigmented viral plaques and squamous cell carcinoma in a dog infected by a novel papillomavirus. *Vet. Dermatol.*, 22, 104–110.
- NAGATA, M., H. NANKO, A. MORIYAMA, T. WASHIZU & T. ISHIDA. 1995. Pigmented Plaques Associated with Papillomavirus Infection in Dogs: Is this Epidermodysplasia Verruciformis? *Vet. Dermatol.*, 6, 179–186.
- NARAMA, I., Y. KOBAYASHI, T. YAMAGAMI, K. OZAKI & Y. UEDA. 2005. Pigmented cutaneous papillomatosis (pigmented epidermal nevus) in three pug dogs; histopathology, electron mi-



crosscopy and analysis of viral DNA by the polymerase chain reaction. *J. Comp. Pathol.*, 132, 132–138.

NICHOLLS, P. K. & STANLEY, M. A. 1999. Canine Papillomavirus-A Centenary Review. *J. Comp. Path.* 120, 219–233.

RECTOR, A., TACHEZY, R. & VAN RANST, M. A. 2004. Sequence independent strategy for detection and cloning of circular DNA virus genome by using multiply primed rolling circle amplification. *J. Virol.* 78, 1993–1998.

TOBLER, K., C. FAVROT, G. NESPECA & M. ACKERMANN. 2006. Detection of the prototype of a potential novel genus in the family Papillomaviridae in association with canine epidermodysplasia verruciformis. *J. Gen. Virol.*, 87, 3551–3557.

TOBLER, K., C. LANGE, D. CARLOTTI, M. ACKERMANN & C. FAVROT. 2008. Detection of a novel papillomavirus in pigmented plaques of four pugs. *Vet Dermatol*, 19, 21–25.

SAMUEL, W.M., G. A. CHALMERS & J. R. GUNSON. 1987. Oral Papillomatosis in Coyotes (*Canis latrans*) and Wolves (*Canis lupus*) of Alberta. *J. Wildl. Dis.*, 14, 165–169.

SCOTT, D. W. & W. H. MILLER, Jr. 2003. *Equine Dermatology*. Saunders. St. Louis. pp. 700–712

SHIMADA, A., K. SHINYA, T. AWAKURA, I. NARAMA, H. MAEDA & T. UMEMURA. 1993. Cutaneous papillomatosis associated with papillomavirus infection in a dog. *J. Comp. Pathol.*, 108, 103–107.

YUAN, H., S. GHIM, J. NEWSOME, T. APOLINARIO, V. OLCESE, M. MARTIN, H. DELIUS, P. FELSBURG, B. JENSON & R. SCHLEGEL. 2007. An epidermotropic canine papillomavirus with malignant potential contains an E5 gene and establishes a unique genus. *Virology*, 359, 28–36.

ZAUGG N., G. NESPECA, B. HAUSER, M. ACKERMANN & C. FAVROT. 2005. Detection of novel papillomaviruses in canine mucosal, cutaneous and in situ squamous cell carcinomas. *Vet. Dermatol.*, 16, 290–298.

ZUR HAUSEN, H. 1996. Papillomavirus infections: a major cause of human cancers. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1288, F55–F78.

ZUR HAUSEN, H. 2002. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat. Rev. Cancer* 2, 342–350.

Dr. Christian E. Lange, Abteilung für Dermatologie und Virologisches Institut der Vetsuisse Fakultät, Universität Zürich, Winterthurerstrasse 260, 8057 Zürich, E-Mail: [clange@vetclinics.uzh.ch](mailto:clange@vetclinics.uzh.ch)