



**University of  
Zurich**<sup>UZH</sup>

**Zurich Open Repository and  
Archive**

University of Zurich  
Main Library  
Strickhofstrasse 39  
CH-8057 Zurich  
[www.zora.uzh.ch](http://www.zora.uzh.ch)

---

Year: 2011

---

## Papillomavirus-vermittelte Erkrankungen des Hundes

Lange, C E

**Abstract:** 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.

Other titles: Papillomavirus associated disorders in dogs

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-51441>

Journal Article

Accepted Version

Originally published at:

Lange, C E (2011). Papillomavirus-vermittelte Erkrankungen des Hundes. Vierteljahrsschrift der Naturforschenden Gesellschaft in Zürich, 156(3-4):79-87.

# **Papillomavirus-vermittelte Erkrankungen des Hundes**

**Christian E. Lange (Zürich)**

## **Zusammenfassung**

Papillomaviren zeichnen sich 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, die 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 was 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 one is the oral papillomatosis. This benign disorder is self regressing and usually affects 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. In total seven canine papillomaviruses being associated with some benign but also malignant tumours have been analysed in more detail. The viruses were allocated to three distinct groups, namely the papillomavirus genera Lambda, Tau and Chi, based on genetic analysis. Based on the knowledge about papillomaviruses and papillomatosis 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 assured pathologies.

## **Schlagwörter**

**Hauttumor – Papillomatose – Pigmentierte Plaques –  
Plattenepithelkarzinom – Tumovirus – Warze**

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

**Nomenklatur:**            **Bernard (2010)**

## **1        Papillomaviren**

Bei Papillomaviren handelt es sich um relativ kleine unbehüllte Viren, deren Genom in Form einer in sich geschlossenen, also zirkulären, doppelsträngigen Desoxyribonucleinsäure (DNA) vorliegt (Abb. 1). Die DNA wird von einem ikosaederischen Kapsid von etwa 55nm Durchmesser umschlossen, dessen Bausteine zwei verschiedene Proteine sind. 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. Da DNA sich wesentlich langsamer verändert als die Verwandte RNA, die z.B. als Träger der Erbinformation von Viren wie HIV oder Influenza dient, geht man davon aus, dass Papillomaviren bereits eine lange Evolutionsgeschichte haben. Die Existenz von Papillomaviren in Reptilien und Vögeln lässt vermuten, dass diese bereits seit mehr als 300 Millionen Jahren Amnioten (Nabeltiere) infizieren.

Die Bedeutung der Papillomaviren erschloss sich erst in den vergangenen Jahrzehnten, als es möglich wurde mittels neuer Labortechniken den 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.

Die bedeutendste Erkrankung für die Papillomaviren verantwortlich sind ist der Gebärmutterhalskrebs, wogegen dank intensiver Forschungsanstrengungen inzwischen eine Impfung entwickelt werden konnte.

## **2        Nachweismethoden**

Die Erforschung von Papillomaviren und den Erkrankungen mit denen sie auftreten wurde seit jeher dadurch erschwert, dass das Virus sich nicht in Kultur vermehren lässt. Eine Anreicherung von Virus aus betroffenem Gewebe ist aber möglich und wiederholt angewendet worden um zu zeigen, dass die Viren für bestimmte Veränderungen verantwortlich sind. Viele andere Methoden wurden indessen angewandt um Infektionen nachzuweisen.

Die am häufigsten für den Virusnachweis verwendete Methode ist derzeit die Polymerase Kettenreaktion (PCR), bei der ein kurzes Stück DNA massiv vermehrt wird. Mit dieser Methode lässt sich die DNA bekannter Viren zuverlässig nachweisen, und da man typischerweise stark konservierte Regionen des Genoms als Bindungsstellen verwendet, lassen sich mit dieser Technik auch zuvor unbekannte aber verwandte Papillomaviren aufspüren.

Eine andere Methode, die sich die zirkuläre Struktur des Papillomavirus Genoms zunutze macht um dieses zum Nachweis zu vermehren nennt sich Rolling Circle Amplification (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.

### **3 Orale Papillomatose des Hundes**

Papillome stellen beim Hund eine von alters her bekannte Erkrankung dar, wobei die mit Abstand bekannteste die orale Papillomatose ist. Erkrankten tun daran in erster Linie junge Tiere. Betroffen sind die Schleimhaut der Maulhöhle sowie die Lippen und der so genannte mukokutane Übergang zur verhornenden Gesichtshaut. Auch die Zunge kann betroffen sein. Die Veränderungen zeigen sich in einer gewissen Mannigfaltigkeit, wobei meist blumenkohlartige Wucherungen beschrieben werden (Abb. 2); 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).

Da 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 and Hobday 1898). Im selben Jahr wurde mit dem Erreger der Maul und Klauenseuche das erste tierische Virus überhaupt nachgewiesen. 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 and 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).

Vorkommen tut COPV vermutlich weltweit, da diverse Berichte von verschiedenen Kontinenten vorliegen. Man geht zudem, ohne dies auf genaue Zahlen stützen zu können, davon aus, dass die orale Papillomatose beim Hund ein häufiges Phänomen ist. 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. In manchen grossen Hundehaltungen wendet man deshalb inaktiviertes Warzenextrakt mit Erfolg als Impfstoff an. Da die Antikörper auch nach Abklingen der Symptome im Blut verbleiben, kann man dies auch 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).

Während man in über einem Jahrhundert der Forschung vieles durch über dieses Virus gelernt hatte, so hatte sich indessen auch gezeigt, dass die orale Papillomatose wahrscheinlich nicht die einzige Hauterkrankung darstellt, die durch Papillomaviren hervorgerufen wird.

#### **4 Kutane Papillomatosen**

Die grosse Vielfalt der papillomatösen Erkrankungen drängte die Vermutung auf, dass COPV nicht das einzige Virus sei und ähnlich wie beim Menschen noch andere Typen existieren könnten. Die Verbesserung und Vereinfachung von Amplifizierungs- und Sequenzierungs-Methoden ermöglichten dann auch die Entdeckung weiterer Hundepapillomaviren in der jüngeren Vergangenheit. Von sechs weiteren Papillomaviren wurden bisher die kompletten Genome entschlüsselt und veröffentlicht, die mit kanines 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. Eine wiederholt z.B. beim Mops beschriebene Symptomatik ist dabei die der pigmentierten Plaques (Abb. 3) (Tobler 2008). Diese nur leicht erhabenen pigmentierten Warzen stellen für den Hund in der Regel zwar kein Problem dar, es wird aber vermutet, dass diese in manchen Fällen eine Vorstufe für die Entwicklung von bösartigen Hauttumoren, so genannten Plattenepithelkarzinomen, darstellen (Tobler 2006). Eine andere immer wieder beobachtete Veränderung sind invertierte Papillome. Bei diesen scheint das Wachstum anders als bei z.B. der oralen Papillomatose nicht aufblühend nach

aussen sondern nach innen gerichtet zu sein, so dass sich Warzen mit einem Kraterartigen Aussehen bilden (Abb. 4) (Lange 2010). Ein häufig in invertierten Papillomen nachgewiesenes Virus ist CPV2, wobei gezeigt wurde, dass mit diesem Virus infizierte Papillome sich zu Plattenepithelkarzinomen entwickeln können (Goldschmidt 2006, Yuan 2007).

## **5 Genetische Hintergründe**

Im Zusammenhang mit diversen gutartigen sowie bösartigen Hauttumoren ist beim Hund DNA von Papillomaviren nachgewiesen worden, allerdings konnten nicht von allen dieser Viruskandidaten auch die Genome vollständig entschlüsselt werden. Vollständige DNA Sequenzen liegen 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 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. 5), so dass die Existenz eines gemeinsamen Vorfahrens verhältnismässig lange zurückliegen dürfte. Dem Genus Lambda, in den CPV1 und CPV6 fallen, 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 stehenden Papillomaviren alle dem Genus Chi angehören und dieses Genus auch nur solche umfasst.

## **6 Diskussion und Ausblick**

Lange setzte man mangels tiefergehender Studien Papillomaviren beim Hund mit der oralen Papillomatose gleich, dass dies zu kurz greift hat sich indessen inzwischen gezeigt. Betrachtet vor dem Hintergrund der Vielfalt der Papillomaviren, die man bisher beim Menschen nachgewiesen hat die Daten, die über Papillomatosen beim Hund vorliegen, so steht zu erwarten, dass unser heutiges Wissen wohl gerade erst die Spitze des Eisbergs ist. Um der Bedeutung der Papillomaviren beim Hund auf den Grund zu gehen bedarf es sicher zunächst

einmal einer fundierten Bestandsaufnahme entsprechender Erkrankungen wie auch die Analyse der entsprechenden Viren. Da Papillomaviren auch auf der Haut klinisch gesunder Individuen vorkommen (Antonsson 2000), wird die Aufklärung der Biologie der Papillomatosen nicht nur beim Hund weiter eine Herausforderung darstellen.

## **7      Verdankung**

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

## **8      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.

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.

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.

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.

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.
- M'Fadyean, J. & Hobday, E. 1898. Note on the experimental transmission of warts in the dog. *J. Comp. Path. & Therap.*, 11, 341-344.
- 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.
- 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.
- Dr. Christian E. Lange, Abteilung für Dermatologie und Virologisches Institut der Vetsuisse Fakultät, Universität Zürich, Winterthurerstrasse 260, 8057 Zürich, E-Mail: [clang@vetclinics.uzh.ch](mailto:clang@vetclinics.uzh.ch)



Abb. 1

Schematische Darstellung des Genoms von CPV1 mit den typischen Leserastern E6, E7, E1, E2, E4, L2 und L1.

Fig. 1

Schematic display of the CPV1 genome showing the typical open reading frames E6, E7, E1, E2, E4, L2 and L1.

Abb. 2

Orale Papillomatose mit blumenkohllartiger Ausprägung bei einem Deutschen Schäferhund.

Fig. 2

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

Abb. 3

Pigmentierten Plaques bei einem Mops mit CPV4 Infektion.

Fig. 3

Pigmented plaques in a CPV4 infected pug.

Abb. 4

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

Fig. 4

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

Abb. 5

Verwandtschaftsbaum von 50 Papillomaviren basierend auf der Sequenz des L1 Gens.

Fig. 5

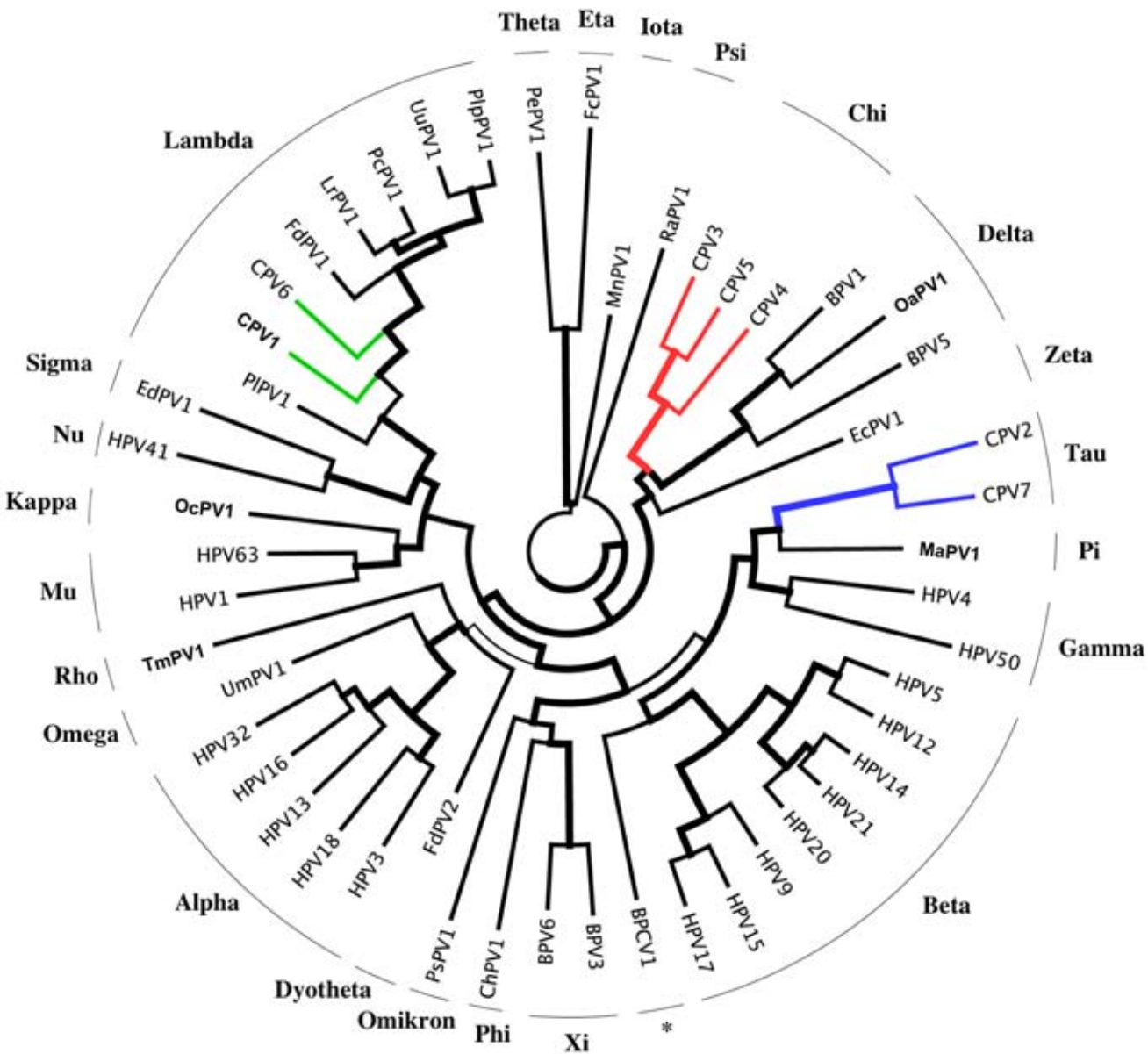
Phylogenetic tree of 50 papillomaviruses based on the sequence of the L1 gene.











**Tabelle 1**  
 Kanine Papillomaviren und assoziierte Erkrankungen

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