



Universiteit
Leiden
The Netherlands

The trichodysplasia spinulosa-associated polyomavirus : discovery - prevalence - infection - expression

Meijden, P.Z. van der

Citation

Meijden, P. Z. van der. (2016, June 21). *The trichodysplasia spinulosa-associated polyomavirus : discovery - prevalence - infection - expression*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/41204>

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/1887/41204>

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

Cover Page



Universiteit Leiden

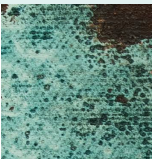
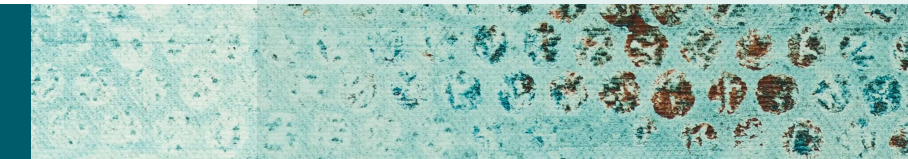


The handle <http://hdl.handle.net/1887/41204> holds various files of this Leiden University dissertation

Author: Meijden, Els van der

Title: The trichodysplasia spinulosa-associated polyomavirus : discovery - prevalence - infection - expression

Issue Date: 2016-06-21



Nederlandse samenvatting (Summary in Dutch)

List of abbreviations

List of publications

Curriculum vitae

Dankwoord (Acknowledgements)

Nederlandse samenvatting (Summary in Dutch)

Polyomavirussen (PyVs) behoren tot een van de kleinste virussen; het polyomaviruspartikel is 40–45 nm in diameter. Niet alleen het viruspartikel is klein maar ook het circulaire genoom dat het erfelijk materiaal, DNA, van het virus bevat is klein (~5000 basenparen). De eerst beschreven leden van de polyomavirus-familie zijn muis polyomavirus (MPyV) en simian vacuoling virus 40 (SV40), welke ongeveer halverwege de vorige eeuw ontdekt zijn als virussen die kanker kunnen veroorzaken bij knaagdieren. De eerste twee humane polyomavirussen (HPyVs) zijn in 1971 ontdekt en vernoemd naar de initialen van patiënten waaruit ze geïsoleerd zijn, respectievelijk J.C. en B.K.. Na 1971 zijn er meerdere nieuwe PyVs geïdentificeerd, maar het liet tot 2007 op zich wachten voordat het volgende humane polyomavirus ontdekt werd. Sindsdien zijn er ten minste nog 11 HPyVs beschreven. Nieuwe gevoelige moleculair DNA-detectietechnieken liggen ten grondslag aan de recente polyomavirus-ontdekkingen. Een groot deel van de nieuwe PyVs zijn ontdekt door gebruik te maken van de *rolling-circle amplification* techniek (RCA). RCA is een krachtige techniek waarbij onbekend dubbelstrengs circulair DNA, zoals het polyomavirus genoom, in een achtergrond van cellulair genomisch DNA wordt vermeerderd met behulp van bacteriofaag phi29 DNA polymerase in combinatie met random primers. Zeven van de dertien beschreven HPyVs zijn (mogelijke) ziekteverwekkers, echter uitsluitend bij immuun gecompromitteerde gastheren: JCPyV, BKPyV, Merkelcel polyomavirus (MCPyV), humaan polyomavirus 6 en 7 (HPyV6, HPyV7), New Jersey polyomavirus (NJPyV) en trichodysplasia spinulosa geassocieerd polyomavirus (TSPyV).

De basis van dit proefschrift ligt bij de ontdekking van TSPyV bij een destijds 15-jarige jongen met de zeldzame huidziekte trichodysplasia spinulosa (TS). TS is een ziekte die alleen voorkomt bij immuun-gecompromitteerde patiënten zoals transplantatiepatiënten en lymfatische leukemiepatiënten. De ziekte wordt gekarakteriseerd door verdikking van de epidermis en uitgroei van witgele stekeltjes (*spicules*) van 1–2 mm, welke met name voorkomen op het gezicht en als oorsprong de haarfollikel hebben. Ten opzichte van de normale haarfollikel zijn haarfollikels van deze patiënten fors verbreed en bevatten ze onregelmatige *inner root sheath* (IRS) cellen die als het ware een huidschede vormen rondom de vanuit de diepte groeiende haar. Deze IRS cellen bevatten ophopingen van trichohyaline, een eiwit dat voor versteviging van de binnenste laag van de haarschede zorgt. Eerdere studies toonden al aan dat de aangetaste IRS cellen bij TS-patiënten zich sterk vermeerderen (prolifereren) en kernen hebben die viruspartikels bevatten. Qua organisatie en grootte van de virusdeeltjes werd een infectie met een papillomavirus of een polyomavirus vermoed, maar lange tijd bleef de identiteit van het virus onbekend. Met behulp van de bovenbeschreven RCA-techniek hebben wij het virus kunnen identificeren (**HOOFDSTUK 2**). Na een softwarematige (*in silico*) analyse van het genoom en

de vroege genen van dit virus, en na een fylogenetische stamboom analyse, hebben we het nieuwe virus kunnen groeperen bij de polyomavirussen en vernoemd naar de ziekte: trichodysplasia spinulosa geassocieerd polyomavirus (TSV of TSPyV).

Om TSPyV-infecties verder te bestuderen en de prevalentie te bepalen werden sensitieve kwantitatieve TSPyV PCRs voor de detectie van het virus DNA ontwikkeld en gevalideerd (**HOOFDSTUK 2**), en een TSPyV VP1 serologische assay voor de detectie van virale antilichamen (**HOOFDSTUK 3**). In aangedane huid van de TS-patiënt werd een hoge TSPyV virale DNA-load van tenminste 10^5 kopieën/cel gedetecteerd, terwijl analyse van DNA geïsoleerd uit gezonde huid van niertransplantatiepatiënten resulteerde in een veel lagere load van <1 TSPyV kopie/cel in slechts 4% van de samples. Ondanks de lage TSPyV DNA prevalentie in huidsamples van TS-asymptomatische individuen, is de TSPyV seroprevalentie hoog: 70% in gezonde individuen en 89% bij niertransplantatiepatiënten. Uit TSPyV serologie blijkt ook dat de infectie al detecteerbaar is bij jonge kinderen (**HOOFDSTUKEN 3 en 4**). Dit bevestigt het beeld dat TSPyV, zoals ook beschreven bij andere HPyVs, alomtegenwoordig is en de gastheer op jonge leeftijd primair kan infecteren zonder symptomen te veroorzaken.

Naast TSPyV is een significant aantal van de nieuwe HPyVs gevonden op de huid zoals MCPyV, HPyV6, HPyV7 en HPyV9. Het was niet bekend of deze virussen overeenkomstige biologische eigenschappen hebben en daardoor samen gegroepeerd kunnen worden. Om antwoord te krijgen op deze vraag hebben we in **HOOFDSTUK 4** het serologische gedrag van deze cutane HPyVs bestudeerd in verschillende leeftijdsgroepen (0–87 jaar) in een doorsnee Westerse (Australische) populatie ($n=799$). Afgezien van HPyV9 was de seroprevalentie voor deze huidvirussen hoog (66–81% bij volwassenen) en nam deze trapsgewijs toe met de leeftijd. Voor alle cutane HPyVs werd bij kinderen jonger dan 6 maanden een vergelijkbare seroprevalentie gevonden als bij volwassenen, een aanwijzing voor antilichamen afkomstig van de moeder (maternale antilichamen). Verschillen tussen TSPyV en de andere cutane types werd met name gevonden op het niveau van de intensiteit van de seroresponsen. De seroreactiviteit tegen MCPyV, HPyV6 en HPyV7 bleef vrij stabiel over de verschillende leeftijdsgroepen terwijl bij TSPyV de seroreactiviteit sterk toenam na de leeftijd van 2 jaar, welke op latere leeftijd weer afnam zoals ook gevonden bij BKPyV. BKPyV is een ubiquitair polyomavirus dat ter controle was meegenomen in de analyse en vooral systemische infecties veroorzaakt. De variaties in waargenomen serologische profielen duidt op heterogeniteit tussen de cutane HPyVs welke waarschijnlijk een reflectie is van verschillen in blootstelling en biologisch (pathogeen) gedrag van deze virussen.

Voor JCPyV en BKPyV is beschreven dat klinische symptomen geassocieerd zijn met reactivatie van het persisterende latente virus onder immuunsuppressie. BKPyV-activatie gaat vaak samen met aanwezigheid van virus in het bloed (viremie). Voor zowel JCPyV als BKPyV is bekend dat tijdens reactivatie van het virus specifieke herschikkingen van het

controlerende gebied in het genoom, de niet coderende controle regio (NCCR), voorkomen. Het is niet bekend of de nieuwe HPyVs die geassocieerd zijn met ziekte, waaronder TSPyV, ook veroorzaakt worden door reactivatie van het virus of door een primaire infectie in een immuun-gecompromitteerde gastheer. De TS-patiënt beschreven in **HOOFDSTUK 5** suggereert dat TS wellicht veroorzaakt wordt door een zeldzame primaire TSPyV-infectie op latere leeftijd in een gastheer met (zeer) slechte afweer. In deze TS-patiënt hebben we een primaire infectie verspreid in het lichaam kunnen aantonen met hoge TSPyV-load in het bloed en liquor voorafgaand aan TSPyV-seroconversie en TS-specifieke huidlaesies. Verder werden bij de analyse van het TSPyV-genoom geen polyomavirus-specifieke NCCR-herschikkingen aangetroffen die indicatief zijn voor virusreactivatie. Of dit laatste geldt als een extra argument tegen een reacterende TSPyV-infectie is lastig te zeggen aangezien we niet weten of de gerapporteerde TSPyV genomen 'archetype' dan wel het 'herschikte' virus vertegenwoordigen. Het is overigens niet bekend of een primaire TSPyV-infectie ten grondslag ligt aan alle TS-gevallen maar bij een tweede TS-patiënt uit Nederland hebben we inmiddels een primaire TSPyV-infectie met hoge TSPyV-load in het bloed kunnen bevestigen. De (zeldzame) samenloop van een primaire TSPyV-infectie op latere leeftijd vormt een plausibele verklaring voor de geobserveerde discrepantie tussen de zeer lage TS-incidentie en hoge TSPyV-seroprevalentie.

Aangezien immuunsuppressie een belangrijke factor is in de ontwikkeling van TS, zou het verlagen van immunosuppressieve medicatie, waarbij orgaanafstoting niet geriskeerd wordt en leukemiebehandeling niet negatief beïnvloed wordt, een goede remedie zijn in de behandeling van TS. Helaas is het verminderen van deze medicatie niet altijd mogelijk. Verschillende antivirale middelen zijn uitgetoetst voor de behandeling van TS-patiënten waarbij het beste resultaat werd verkregen met cidofovir, een middel dat aangrijpt op DNA-polymerase en daarbij hoogstwaarschijnlijk de TSPyV-replicatie remt. De TS-patiënten beschreven in de **HOOFDSTUKKEN 2 en 5** zijn beiden behandeld met topicale cidofovir (1–3%) behandeling van het gezicht, waarbij het effect al snel, 2–4 weken na behandeling, zichtbaar was. Het effect op de TSPyV DNA-load daarentegen was verschillend, daarom zijn er meer studies nodig om de actie modus van cidofovir te bestuderen en om additionele doelwitten te identificeren voor antivirale behandeling van polyomavirus-gerelateerde ziekten.

De TSPyV T-antigenen spelen waarschijnlijk een belangrijke rol in het pathogene mechanisme aangezien verschillende studies bij andere PyVs zoals SV40, MPyV en MCPyV hebben laten zien dat *small T* (ST), *middle T* (MT) en *large T* (LT) een prolifererend dan wel transformerend karakter kunnen hebben, naast de coördinerende rol die ze spelen in virale transcriptie en replicatie. Om de transcriptie en replicatie van het virus te faciliteren kunnen T-antigenen cellulaire processen verstoren die betrokken zijn bij de regulatie van de gastheercelcyclus en intracellulaire signalering.

Voordat de interacties van TSPyV T-antigenen met deze processen onderzocht konden worden, hebben we allereerst de TSPyV T-antigenen in kaart gebracht (**HOOFDSTUK 6**). Van de genen in het genoom wordt een complementaire kopie gemaakt welke bestaat uit verschillende messenger RNA (mRNA) producten (transcripten) die vervolgens vertaald worden in eiwitten (translatie). De verschillende mRNA-producten worden gegenereerd door 'alternative splicing' waarbij bepaalde gebieden, zogenaamde intronen, uit het transcript verwijderd worden tussen specifieke splice donor- en acceptorplaatsen. Aangezien er (nog) geen TSPyV-viruskweekstelsel voorhanden is, is het T-antigen-expressiepatroon bepaald in cellijnen waarbij de T-antigenen-coderende regio van het TSPyV genoom in de cellen is gebracht doormiddel van transfectie. Met behulp van zogenaamde RT-PCRs werden de specifieke T-antigen mRNA-producten gedetecteerd in RNA geïsoleerd uit deze cellen. Van de waargenomen mRNA-producten werd de nucleotidevolgorde (sequentie) bepaald. Dit resulteerde in de detectie van drie splice donor- en acceptorplaatsen welke in totaal zes T-antigen mRNA-producten kunnen vormen. Deze producten kunnen potentieel coderen voor ST, MT, LT, *tiny T*, 21kT en *alternative T* (ALTO) eiwitten. Behalve 21kT werden deze mRNA-producten ook gedetecteerd in de huid van TSPyV-geïnfecteerde patiënten. Eiwitexpressie werd aangetoond voor LT, ALTO en mogelijk MT, met LT-detectie in kernen en ALTO-detectie in het cytoplasma van getransfecteerde cellen. ALTO-expressie werd nader gekarakteriseerd met behulp van splice donor/acceptor- en startcodonmutaties, waarbij het startcodon de positie is waar de translatie van het mRNA in een eiwit begint. Hieruit blijkt dat voor TSPyV ALTO-expressie hetzelfde mRNA-product gebruikt wordt als voor LT en dat interne startcodons gebruikt worden voor expressie. Expressie van ALTO werd bevestigd door de identificatie van geacetylerde N-terminale ALTO-peptiden met behulp van massaspectrometrie.

Met MT- en ALTO-expressie vertoont TSPyV een uniek T-antigen-expressiepatroon. Of beide eiwitten betrokken zijn bij de hyperproliferatie van IRS-cellen bij TS-patiënten is nog niet bekend. Wel zijn, met behulp van het aankleuren van huidcoupes (immunohistochemie), aanwijzingen gevonden dat LT betrokken is bij het aanzetten van celcyclus-gerelateerde producten en bij de hyperproliferatie van IRS-cellen (**HOOFDSTUK 7**). TSPyV ST zou ook een rol kunnen spelen bij de hyperproliferatie van IRS-cellen, aangezien een andere onderzoeksgroep in een *in vitro*-studie heeft aangetoond dat TSPyV ST een interactie aangaat met PP2A (proteïne fosfatase 2A). Als consequentie van deze interactie wordt waarschijnlijk een specifieke cellulaire eiwitkinase-route geactiveerd die aanzet tot proliferatie van cellen.

Concluderend, het onderzoek beschreven in dit proefschrift heeft onze kennis op het gebied van TSPyV-infectie, prevalentie en pathogenese aanzienlijk vergroot. Met behulp van deze kennis kan gericht gestreefd worden naar maatregelen die de impact van

TSPyV- en HPyV-infecties kunnen verminderen. Met het ontrafelen van specifieke TSPyV T-antigenen, met name van MT en ALTO kunnen nu verdere stappen in het fundamentele polyomavirus-onderzoek worden gezet. Hierdoor zal niet alleen het begrip van processen die betrokken zijn bij polyomavirusreplicatie en -transformatie kunnen worden vergroot, maar ook van celgroei en celdelingsprocessen in het algemeen, en daardoor bijdragen aan nieuwe behandelstrategieën tegen polyomavirus-gerelateerde ziektes waaronder kanker.

List of abbreviations

4	4E-BP1	4E-binding protein 1
A	ALTO	alternative T-antigen
B	BKPyV	BK-polyomavirus
C	CDK	cyclin dependent kinases
	CLL	chronic lymphocytic leukemia
	CSF	cerebrospinal fluid
D	DBD	DNA-binding domain
	dNTP	deoxynucleoside triphosphate
E	ER	endoplasmic reticulum
F	FFPE	formalin-fixed paraffin-embedded
H	HaPyV	hamster polyomavirus
	HE	hematoxylin and eosin
	HPV	human papillomavirus
	HPyV	human polyomavirus
	HRP	horseradish peroxidase
	HSF	Human Splicing Finder
I	IFA	immunofluorescence assay
	IHC	immunohistochemistry
	IP	immunoprecipitation
	IR	intergenic region
	IRES	internal ribosome entry site
	IRS	inner root sheath
J	JCPyV	JC-polyomavirus
G	GC	glutathione-casein
	GST	glutathione-S-transferase
K	KIPyV	Karolinski Institute polyomavirus
L	LC	liquid chromatography
	LT	large T-antigen
	LPyV	lymphotropic polyomavirus

M	MALDITOF	matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight
	MAPK	mitogen-activated protein kinase
	MCC	Merkel cell carcinoma
	MCPyV	Merkel cell polyomavirus
	MFI	median fluorescent intensity
	miRNA	microRNA
	MPyV	murine polyomavirus
	MS	mass spectrometry
	MT	middle T-antigen
	MWPyV	Malawi polyomavirus
	MXPyV	Mexican polyomavirus
N	NB	Northern blotting
	NCCR	non-coding control region
	NGS	next-generation sequencing
	NJPyV	New Jersey polyomavirus
	NP-40	nonidet P-40
O	nt	nucleotide
	OR	odds ratio
	OraPyV1	Bornean orangutan polyomavirus
P	ORF	open reading frame
	ori	origin of replication
	pAb	polyclonal antibody
	PCNA	proliferating cell nuclear antigen
	PhHV	phocine herpesvirus
	PHK	primary human keratinocytes
	PI3K	phosphatidylinositol 3-kinase
	PLCY1	phospholipase C
	PML	progressive multifocal leukoencephalopathy
	polyA	polyadenylic acid
	PP2A	protein phosphatase 2A
R	pRB	retinoblastoma protein
	PVAN	polyomavirus-associated nephropathy
	PyV	polyomavirus
	RacPyV	raccoon polyomavirus
	RCA	rolling-circle amplification
	RT	reverse transcriptase
	RTR	renal transplant recipients

S	SA	splice acceptor
	SALTO	spliced-alternative T-antigen
	SD	splice donor
	SNP	single nucleotide polymorphism
	ST	small T
	STLPyV	Saint Louis polyomavirus
T	SV40	simian vacuolating agent 40 polyomavirus
	TEM	transmission electron microscopy
	TS	trichodysplasia spinulosa
	TSPyV	trichodysplasia spinulosa-associated polyomavirus
V	TSV	trichodysplasia spinulosa-associated polyomavirus
	VLP	virus-like particles
	VP1	viral protein 1
W	WT	wild-type
	WUPyV	Washington university polyomavirus

List of publications

1. **van der Meijden E, Kazem S, Dargel CA, van Vuren N, Hensbergen PJ, Feltkamp MC.** Characterization of T antigens, including middle T and alternative T, expressed by the human polyomavirus associated with trichodysplasia spinulosa. *J Virol.* 2015;89(18):9427-9439.
2. **Kazem S, Lauber C, van der Meijden E, Kooijman S, Kravchenko AA.** Trichospin Network, Feltkamp MC, Gorbalenya AE. Limited variation during circulation of a polyomavirus in the human population involves the COCO-VA toggling site of Middle and Alternative T-antigen(s). *Virology.* 2015;487:129-140.
3. **Genders RE, Mazlom H, Michel A, Plasmeijer EI, Quint KD, Pawlita M, van der Meijden E, Waterboer T, de Fijter H, Claas FH, Wolterbeek R, Feltkamp MC, Bouwes Bavinck JN.** The presence of betapapillomavirus antibodies around transplantation predicts the development of keratinocyte carcinoma in organ transplant recipients: a cohort study. *J Invest Dermatol.* 2015;135(5):1275-1282.
4. **Kazem S, van der Meijden E, Wang RC, Rosenberg AS, Pope E, Benoit T, Fleckman P, Feltkamp MC.** Polyomavirus-associated trichodysplasia spinulosa involves hyperproliferation, pRB phosphorylation and upregulation of p16 and p21. *PLoS One* 2014;9(10):e108947.
5. **van der Meijden E, Wunderink HF, van der Blij-de Brouwer CS, Zaaijer HL, Rotmans JI, Bavinck JN, Feltkamp MC.** Human polyomavirus 9 infection in kidney transplant patients. *Emerg Infect Dis* 2014;20(6):991-999.
6. **Feltkamp MC, Kazem S, van der Meijden E, Lauber C, Gorbalenya AE.** From Stockholm to Malawi: recent developments in studying human polyomaviruses. *J Gen Virol* 2013;94(Pt 3):482-496.
7. **van der Meijden E, Bialasiewicz S, Rockett RJ, Tozer SJ, Sloots TP, Feltkamp MC.** Different serologic behavior of MCPyV, TSPyV, HPyV6, HPyV7 and HPyV9 polyomaviruses found on the skin. *PLoS One* 2013;8(11):e81078.
8. **Kazem S, van der Meijden E, Feltkamp MC.** The trichodysplasia spinulosa-associated polyomavirus: virological background and clinical implications. *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica.* 2013;121(8):770-782.
9. **Kazem S, van der Meijden E, Kooijman S, Rosenberg AS, Hughey LC, Browning JC, Sadler G, Busam K, Pope E, Benoit T, Fleckman P, de VE, Eekhof JA, Feltkamp MC.** Trichodysplasia spinulosa is characterized by active polyomavirus infection. *J Clin Virol* 2012;53(3):225-230.
10. **Kazem S, van der Meijden E, Struijk L, de Gruijl FR, Feltkamp MC.** Human papillomavirus 8 E6 disrupts terminal skin differentiation and prevents pro-Caspase-14 cleavage. *Virus Res.* 2012;163(2):609-616.
11. **Kanitakis J, Kazem S, van der Meijden E, Feltkamp M.** Absence of the trichodys-

- plasia spinulosa-associated polyomavirus in human pilomatrixomas. *European journal of dermatology : EJD*. 2011;21(3):453-454.
12. **van der Meijden E, Kazem S, Burgers MM, Janssens R, Bouwes Bavinck JN, de MH, Feltkamp MC.** Seroprevalence of trichodysplasia spinulosa-associated polyomavirus. *Emerg Infect Dis* 2011;17(8):1355-1363.
 13. **van der Meijden E, Janssens RW, Lauber C, Bouwes Bavinck JN, Gorbalenya AE, Feltkamp MC.** Discovery of a new human polyomavirus associated with trichodysplasia spinulosa in an immunocompromized patient. *PLoS Pathog* 2010;6(7):e1001024.
 14. **Struijk L, van der Meijden E, Kazem S, ter Schegget J, de Gruijl FR, Steenbergen RD, Feltkamp MC.** Specific betapapillomaviruses associated with squamous cell carcinoma of the skin inhibit UVB-induced apoptosis of primary human keratinocytes. *J Gen Virol* 2008;89(Pt 9):2303-2314.
 15. **Struijk L, Hall L, van der Meijden E, Wanningen P, Bavinck JN, Neale R, Green AC, ter Schegget J, Feltkamp MC.** Markers of cutaneous human papillomavirus infection in individuals with tumor-free skin, actinic keratoses, and squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(3):529-535.
 16. **Feltkamp MC, Broer R, di Summa FM, Struijk L, van der Meijden E, Verlaan BP, Westendorp RG, ter Schegget J, Spaan WJ, Bouwes Bavinck JN.** Seroreactivity to epidermodysplasia verruciformis-related human papillomavirus types is associated with nonmelanoma skin cancer. *Cancer Res*. 2003;63(10):2695-2700.
 17. **Struijk L, Bouwes Bavinck JN, Wanningen P, van der Meijden E, Westendorp RG, ter Schegget J, Feltkamp MC.** Presence of human papillomavirus DNA in plucked eyebrow hairs is associated with a history of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Invest Dermatol*. 2003;121(6):1531-1535.
 18. **Fontaine V, van der Meijden E, ter Schegget J.** Inhibition of human papillomavirus-16 long control region activity by interferon-gamma overcome by p300 overexpression. *Molecular carcinogenesis*. 2001;31(1):27-36.
 19. **Fontaine V, van der Meijden E, de Graaf J, ter Schegget J, Struijk L.** A functional NF-kappaB binding site in the human papillomavirus type 16 long control region. *Virology*. 2000;272(1):40-49.
 20. **Struijk L, van der Meijden E, Minnaar R, Fontaine V, Meijer I, ter Schegget J.** Transcriptional regulation of human papillomavirus type 16 LCR by different C/EBPbeta isoforms. *Molecular carcinogenesis*. 2000;28(1):42-50.
 21. **Horn IR, van den Berg BM, van der Meijden PZ, Pannekoek H, van Zonneveld AJ.** Molecular analysis of ligand binding to the second cluster of complement-type repeats of the low density lipoprotein receptor-related protein. Evidence for an allosteric component in receptor-associated protein-mediated inhibition of ligand binding. *The Journal of biological chemistry*. 1997;272(21):13608-13613.

Curriculum Vitae

Els van der Meijden werd op 15 november 1967 geboren te Almkerk. In 1987 behaalde zij haar VWO diploma aan het Newman College te Breda waarna ze een start maakte met het Hoger Laboratorium Onderwijs (HLO) te Amsterdam, richting biologie. Voor deze studie werd een stage van negen maanden gelopen bij de afdeling Celbiologie en Histologie aan het Academisch Medisch Centrum (AMC) te Amsterdam. In 1991 werd deze studie succesvol afgerond. Om zich verder te ontwikkelen op het medisch biologische vlak heeft ze vervolgens medische biologie gestudeerd aan de Vrije Universiteit (VU) te Amsterdam. In het kader van deze opleiding heeft ze twee onderzoeksstages van elk zes maanden gelopen, een stage op de afdeling KNO, sectie tumor biologie aan de Vrije Universiteit (VU) en een stage op de afdeling Biochemie aan het AMC, beide te Amsterdam. Na afronding van deze studie is zij in 1995 gaan werken als research analist binnen de groep van dr. Jan ter Schegget op de afdeling Medische Microbiologie van het AMC. Hier heeft ze een start gemaakt aan langdurig onderzoek op het gebied van papillomavirussen, welke kort onderbroken werd voor een periode van een jaar (1998-1999), waarin ze binnen de afdeling Fysiologische Chemie aan de Universiteit Utrecht aan borstkankergerelateerd onderzoek gewerkt heeft. In 2001 is het papillomavirusonderzoek van het AMC naar de afdeling Medische Microbiologie van het Leiden Universiteit Medisch Centrum (LUMC) verhuisd alwaar het onderzoek werd gecontinueerd binnen de groep van dr. Mariet Feltkamp. Nadat ze in 2010 samen met Mariet het nieuwe polyomavirus welke geassocieerd is met de huidziekte *trichodysplasia spinulosa* heeft ontdekt, heeft ze in 2011 de kans gekregen om als PhD-student aan dit nieuwe polyomavirus, *trichodysplasia spinulosa-associated polyomavirus* (TSPyV), te werken onder supervisie van promotor prof. dr. Louis Kroes en co-promotor dr. Mariet Feltkamp. Vanaf maart 2015 is ze weer aan de slag gegaan in haar oude functie, allereerst binnen de RNA-virus onderzoeksgroep maar sinds november 2015 heeft ze haar oude liefde, polyomavirusonderzoek, weer opgepakt.

Dankwoord (Acknowledgements)

Het zit er op! Nu ik bij dit punt ben aangekomen vind ik het belangrijk te vermelden dat dit proefschrift mede tot stand is gekomen met hulp van een aantal mensen, daarom mijn dank aan de volgende personen:

Promotor Louis, fijn dat jij (samen met Eric) mij de mogelijkheid hebt gegeven om binnen de afdeling promotieonderzoek te kunnen doen en mijn promotor hebt willen zijn, jouw support op de achtergrond heeft zeker ook bijgedragen aan dit resultaat.

Co-promotor Mariet, zonder jou was ik nooit aan dit avontuur begonnen. Je vertrouwen in mij en de kans die je me bood, heeft ervoor gezorgd dat ik deze stap heb gezet. Dit heeft tot mooie publicaties geleid, waarbij jouw kunst van het scherp formuleren een gave is waar ik veel van geleerd heb en nog veel van kan leren.

Jan en Linda, jullie hebben aan de basis gestaan van mijn wetenschappelijke carrière, daarvoor ben ik jullie nog altijd dankbaar.

My co-authors, thank you for the fruitful discussions we had regarding my research, whether it was about statistical methods, in silico analysis of the TSPyV genome, serological or molecular approaches, patient-related information, or proteomics, I have appreciated your help a lot.

Simaque en Herman, mijn mede 'partners in crime' in het polyomavirus promotieonderzoek. Simaque, jij hebt vorig jaar het geheel al mooi afgerond. Herman, fijn dat je een klinische blik op mijn data hebt geworpen tijdens de werkbesprekingen.

Caroline, de samenwerking met jou heb ik altijd als erg prettig ervaren en ik vind het ook super dat je mijn paranimf wilt zijn.

Students, Manda, Christina, Isa and Nick, it was fun working with you all, the result was excellent with most of your work published.

Sjaak, jij stond altijd voor mij klaar, super!

Mede (oud)collega's, dank voor jullie aandeel op het wetenschappelijke en administratieve vlak maar zeker ook op het sociale vlak, dank jullie wel voor vele gezellige momenten. Mijn kamergenoten, waarvan ik er door de jaren heen verschillende heb gehad, elke kamer had weer zijn eigen charme.

Mijn (What Els?!) muziekmaatjes, muziek maken of een concertbezoek doet een mens goed, met jullie heb ik mijn zinnen goed kunnen verzetten.

‘Last’ maar zeker niet ‘least’, mijn vrienden en familie. In het bijzonder de ‘stoere meisjes’ en ‘the young ones’, onze sociale, culturele en sportieve uitstapjes, hebben zeker ook bijgedragen om dit proefschrift tot een goed eind te brengen. Jennifer, tof dat je de lay-out van mijn proefschrift zo mooi hebt gemaakt.

Pap, Mam, Erik, Patricia, Kaj en Finn, familie is o zo belangrijk! Jullie hebben er altijd in geloofd dat ik het wel ‘even’ zou doen. En dat is fijn voor iemand die nog wel eens twijfelt aan zichzelf. Prettige onderbrekingen tijdens mijn promotietraject waren de momenten die we met z’n allen in Frankrijk hebben doorgebracht; de avontuurlijke wandelingen, spelletjes en het bourgondische leven daar zorgden ervoor dat ik weer even goed kon bijtanken. En Erik, ik heb je altijd al wel eens in een rokkostuum willen zien, dus bij deze.

Tot slot, op z’n goed Brabants: Da ge bedankt zijt da witte!

