



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Betapapillomavirus infections : natural history and disease association

Koning, M.N.C. de

Citation

Koning, M. N. C. de. (2009, November 5). *Betapapillomavirus infections : natural history and disease association*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/14325>

Version: Corrected Publisher's Version

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/14325>

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

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Het verloop van betapapillomavirus infecties en hun associatie met ziekte

De heterogene familie van *papillomaviridae* (PV) is vooral bekend vanwege het feit dat bepaalde typen van het humaan papillomavirus (HPV) baarmoederhalskanker kunnen veroorzaken. Er zijn echter binnen deze virusfamilie meer virustypen die van klinisch belang bij mensen zijn, zoals de HPV typen, die huidwratten, larynx papillomen en genitale wratten veroorzaken. Bovendien tonen steeds meer studies aan dat er een verband bestaat tussen infecties met bepaalde HPV-typen en huidkanker. De International Agency for Research on Cancer (een onderdeel van de WHO) heeft vastgesteld dat bepaalde HPV-typen uit het genus *betapapillomavirus* (betaPV) mogelijk carcinogeen zijn voor mensen. Het verloop van betaPV infecties en hun associatie met ziekte zijn onderwerpen van dit proefschrift.

Na een algemene inleiding in Hoofdstuk 1 wordt in Hoofdstuk 2 de evaluatie van een nieuwe techniek beschreven die de detectie en genotypering van de 25 beschreven betaPV-typen mogelijk maakt en zo de basis legt voor de rest van dit proefschrift waarin het verloop van betaPV-infecties (Hoofdstuk 3-5) en hun mogelijke associatie met ziekte (Hoofdstuk 6-8) worden beschreven.

Er is helaas nog erg weinig bekend over het verloop van betaPV-infecties. Deze kennis is echter noodzakelijk om de klinische relevantie van betaPV-infecties te kunnen bepalen. Hoofdstuk 3 beschrijft dat gezonde personen zeer vaak persistent geïnfecteerd zijn met meerdere betaPV-typen. Hoe transmissie tussen personen plaatsvindt is nog onduidelijk, maar waarschijnlijk vindt infectie vooral plaats op jonge leeftijd binnen groepen die intensief contact hebben, zoals binnen een gezin. Dit is beschreven in hoofdstuk 5. In tien families met kinderen van 10 dagen tot 8,6 jaar oud werden betaPV-infecties

onderzocht. Het betaPV- typespectrum en -persistentiepatroon wijst erop dat transmissie voornamelijk plaatsvindt door lichamelijk contact tussen familieleden. Omdat veelvuldig lichamelijk contact gedurende langere tijd niet altijd tot transmissie leidt is er wellicht ook sprake van persoonlijke gevoeligheid voor infectie met bepaalde betaPV-typen.

De prevalentie van betaPV-infecties in een grote groep personen verdeeld over verschillende landen wordt beschreven in Hoofdstuk 4. Het percentage van betaPV-geïnfecteerden was zeer hoog (>80%), zowel bij immunocompetente als bij immuungesupprimeerde individuen. HPV typen 23 en 36 waren in beide studiegroepen de meest prevalentie types en bij de meeste geïnfecteerde personen waren meerdere typen (3-6) aanwezig. Bij immuungesupprimeerde individuen bleek de duur van immuunsuppressie geassocieerd te zijn met een hoger risico voor betaPV-infectie en met het aantal infecterende betaPV-typen. Blootstelling aan zonlicht bleek tegen de verwachting in niet geassocieerd te zijn met betaPV-infectie. Binnen de immunocompetente groep was er een significante relatie tussen de leeftijd en infectie met betaPV.

De hoofdstukken 6, 7 en 8 beschrijven het onderzoek naar mogelijke associaties tussen betaPV-infectie en (pre-)maligne aandoeningen.

De aanwezigheid van betaPV en mucosale HPV infecties werd onderzocht in verschillende soorten vulvacarcinomen (hoofdstuk 6). Terwijl mucosale HPV-typen aanwezig waren in een gedeelte van de vulvacarcinomen, waren betaPV-infecties afwezig. Daarom is het onwaarschijnlijk dat betaPV-infecties een belangrijke rol spelen bij het ontstaan van vulvacarcinomen.

BetaPV-infecties werden tevens onderzocht in plaveiselcel huidcarcinomen van een Schotse populatie (Hoofdstuk 7).

Er werd een associatie gevonden tussen betaPV-infectie en plaveiselcel huidcarcinomen in de immunocompetente personen.

Ook conjunctiva plaveiselcelcarcinomen worden vaak in verband gebracht met HPV infectie omdat deze carcinomen vaak voorkomen bij (immuungecompromitteerde) aids-patiënten. Hoofdstuk 8 beschrijft een studie naar HPV-infecties in dergelijke carcinomen. Mucosale HPV werden inderdaad in de conjunctiva aangetroffen, maar lijken niet geassocieerd zijn met deze ziekte. Daarentegen komen betaPV-typen significant vaker voor in conjunctiva carcinomen in vergelijking met niet aan kanker gerelateerde conjunctiva laesies. Ondanks deze associatie is er weinig bewijs voor een causaal verband tussen betaPV en het ontstaan van conjunctiva carcinomen, omdat betaPV DNA slechts in een minderheid van carcinomen aangetroffen wordt en de aanwezigheid hiervan niet samenhangt met de ernst van de laesie.

Samenvattend is er door het beschikbaar komen van nieuwe betaPV-detectie en typerings technieken (Hoofdstuk 2) nu meer kennis over het verloop van betaPV-infecties. Zeer veel personen blijken persistent geïnfecteerd te zijn met meerdere betaPV-typen. Infecties worden vaker gedetecteerd in oudere individuen en na langdurige immuunsuppressie terwijl de eerste infecties al kort na de geboorte plaatsvinden. Alhoewel langdurige betaPV-infecties zeer veel voorkomen zijn er consistente aanwijzingen voor een associatie tussen betaPV-infectie en plaveiselcel huidcarcinomen. Het langdurig en veelvuldig voorkomen van infecties over de gehele huid in combinatie met een zwak transformerend potentieel van deze virussen zou op langere termijn het risico op plaveiselcel huidcarcinomen kunnen vergroten. Expositie aan zonlicht is een bekende risicofactor voor het ontwikkelen van huidcarcinomen. BetaPV

infectie zou, door huidepitheelcellen gevoeliger te maken voor zonlicht, bij kunnen dragen aan de ontwikkeling van plaveiselcel huidcarcinomen. Het exacte mechanisme waardoor betaPV huidkanker zouden kunnen veroorzaken is echter nog onbekend en vergt verder onderzoek.