

# **Virale Vektorsysteme in der Molekularbiologie – Risikobewertung und Literaturzusammenstellung**

**August, 2013**

## Zusammenfassung

<b>Bedeutung viraler Vektorsysteme</b>	Virale Vektorssysteme (VVS) werden in der Molekularbiologie für die Transfektion von DNA oder RNA in eukaryontische Zellen, bzw. für die gentechnische Veränderung von eukaryontischen Zellen breit genutzt. Diese Transfektionssysteme sind ausgesprochen komplex und dienen unter anderem dazu, die Funktion von Genen oder deren Regulation auf der Ebene einzelner Zellen oder auch vielzelliger Organismen zu studieren.
<b>Inhalt und Ziel</b>	<p>Dieses Dokument befasst sich mit der Sicherheit bei der Verwendung viraler Vektorsysteme in molekularbiologischen Laboratorien und betrachtet die Bewertung der biologischen Risiken aus dem Blickwinkel der menschlichen Gesundheit bei der Arbeit mit diesen Systemen.</p> <p>Ziel dieses Dokuments ist es, ein Raster für die notwendigen Informationen zusammenzustellen, um die kompetente Risikoermittlung und -bewertung beim Umgang mit viralen Vektorsystemen zu optimieren. In einer tabellarischen Übersicht sind die elektronischen Links einer Vielzahl von Informationsquellen, einschliesslich einer Anzahl von behördlichen Richtlinien und Empfehlungen, die regelmässig an die aktuellen Fragestellungen von viralen Vektorsystemen angepasst werden, nach Schwerpunkten geordnet. Diese Informationen aus verschiedenen universitären, staatlichen und privaten Datenbanken erlauben das Vervollständigen von Angaben bei der Meldung einer Tätigkeit mit viralen Vektorsystemen im geschlossenen System.</p>
<b>Zielgruppen</b>	Dieses Dokument soll die Behörden wie auch die Forscher unterstützen. Die Behörden sollen in ihrer Aufgabe zur Überprüfung der Projektgesuche mit viralen Vektorsystemen auf ihr Risiko sowie auf die korrekte Zuordnung zur entsprechenden Tätigkeitsklasse und Sicherheitsstufe unterstützt werden. Projektleitende in der Forschung sind für die Risikoermittlung und Risikobewertung, die Arbeitssicherheit und den Gesundheitsschutz ihrer Mitarbeitenden verantwortlich und haben die angepassten Sicherheitsvorkehrungen zu treffen.
<b>Komponenten eines viralen Vektorsystems</b>	Virale Vektorsysteme lassen sich in 2 Teile unterteilen (die ihrerseits aus verschiedenen Komponenten bestehen): A) den viralen Vektor und B) die für die Herstellung des viralen Vektors erforderlichen Komponenten wie Helferplasmide und Verpackungszellen. Für die biologische Sicherheit sind die Interaktionen zwischen all diesen Subsystemen im VVS von Bedeutung.
<b>Trennen essentieller Gene und Elimination unnötiger Sequenzen</b>	Ein zentraler Aspekt für die Sicherheit von VVS ist zum einen die Attenuation des viralen Vektors und zum anderen, für seine Herstellung, die physische Aufteilung der essentiellen Gene auf Helferplasmide und/oder Helfersequenzen in den Verpackungszellen. Ergänzend werden zudem die Homologien zwischen der Sequenz des viralen Vektors (inkl. Insert) und den

Helferplasmiden und Helfersequenzen in den Verpackungszellen auf ein Minimum beschränkt.

<b>Enges Wirtsspektrum dient der Sicherheit</b>	Das Wirtsspektrum von VVS kann entweder gezielt eng (ecotrop, im Speziellen wenn keine humane Zellen infiziert werden können) oder bewusst breit (amphotrop, z.B. humane und andere Zellen) gewählt werden: ein enges Wirtsspektrum dient der Sicherheit, weil die Wahrscheinlichkeit für unbeabsichtigte Laborinfektionen geringer ist.
<b>Risikoermittlung/-bewertung und Klassierung der Tätigkeit</b>	Das Risiko der Tätigkeit mit einem VVS lässt sich im besonderen anhand der folgenden Eigenschaften bestimmen: 1.) Ursprungsvirus 2.) Wirtsspektrum 3.) Zelltropismus 4.) Replikationskompetenz 5.) Integrationsfähigkeit ins Wirtgenom 6.) Ausmass der Deletionen viraler Gene 7.) Eigenschaft zur Selbstinaktivierung 8.) Verpackungszellen und Anzahl Helferplasmide 9.) Gefährdungspotenzial des Inserts 10.) Transfektion von Zellen <i>in vitro</i> oder <i>in vivo</i> .
<b>Kompetenz der Projektleitenden</b>	Gemäss ESV sind Forschungsprojektleitenden dafür verantwortlich, die gesundheitlichen Risiken zu erkennen, die angepassten Sicherheitsmassnahmen zu treffen und damit die Klassierung der Tätigkeit zu entscheiden.

## Anmerkung

<b>Auszug aus Studie</b>	Das vorliegende Dokument ist ein Auszug aus einer Studie der Firma Küng Biotech & Umwelt aus dem Jahr 2011. Die Studie umfasst 68 Seiten.
--------------------------	---

# 1 Zielsetzung

Diese Dokument befasst sich mit der Risikoermittlung und -bewertung viraler Vektorsysteme (VVS) aus der Sicht der biologischen Sicherheit – mit Fokus auf die menschliche Gesundheit. Gemäss der Verordnung über den Umgang mit Organismen in geschlossenen Systemen (Einschliessungsverordnung ESV, SR 814.912) müssen die Projektleitenden die gesundheitlichen Risiken ermitteln und bewerten, um dann in eigener Verantwortung über die zu treffenden Sicherheitsmassnahmen und damit die Klassierung der Tätigkeit entscheiden. In diesem Zusammenhang ebenfalls von Bedeutung ist die Verordnung über den Schutz der Arbeitnehmerinnen und Arbeitnehmer vor Gefährdung durch Mikroorganismen (SAMV, SR 832.321).

Ziel des Dokuments ist es, Grundlagen zusammenzustellen, um die kompetente Risikoermittlung und -bewertung von VVS zu erleichtern bzw. zu optimieren.

# 2 Bedeutung und Nutzung viraler Vektorsysteme

VVS dienen dem Einbringen genetischer Information (DNA oder RNA) in eukaryontische Zellen. Damit können Funktionen von Genen oder deren Regulationen studiert werden und beispielsweise neue Therapeutika oder Therapieformen in Zusammenhang mit Gentherapie, Krebstherapie und Impfung entwickelt werden. Dies ist auf der Ebene einzelner Zellen oder auch vielzelliger Organismen möglich.

Die Ursprungsviren für VVS stammen aus wenigen Familien. Die wichtigsten Vertreter gehören der Familie der *Retroviridae* (bspw. Lentiviren) und der *Adenoviridae* an. Weitere Vertreter stammen aus der Familie der *Parvoviridae*, der *Herpesviridae* (bspw. Herpes-Simplex-Viren), *Poxviridae* (bspw. NYVAC, ALVAC), *Paramyxoviridae* und *Togaviridae* (bspw. Semliki-Forest Virus).

Neben den VVS gibt es auch nicht-virale, chemische und physikalische Methoden, um DNA in eine Zelle bzw. in einen Zellkern zu bringen. Diese werden hier nicht besprochen.

VVS lassen sich in mindestens zwei Gruppen einteilen:

1. Neue VVS, die in Forschungsgruppen mit umfangreichen Kenntnissen zur Virologie, Immunologie und Pathologie entwickelt werden.
2. Kommerzielle Kits oder in-House hergestellte Systeme aus VVS, die sich bereits in der Forschung etabliert haben und für welche umfangreiche Informationen zu Risiken und Sicherheit vorhanden sind, bei welchen aber bei der praktischen Anwendung die Risikoermittlung und -bewertung trotzdem nicht vernachlässigt werden darf.

### 3 Komponenten eines VVS

Virale Vektorsysteme lassen sich in folgende Komponenten unterteilen: A) der virale Vektor: ein 1.) in der Regel für verschiedene Funktionen attenuiertes Virus, das von einem bestimmten Wildtyp oder Impfstamm abgeleitet ist (bestehend je nach Virus aus DNA- oder RNA-Genom, viralen Enzymen und verschiedenen Matrix- und/oder Hüllproteinen, und 2.) der Insert/s im viralen Genom mit spezifisch ausgewählten Funktionen aus einem Spenderorganismus, B) die für die Herstellung des viralen Vektors erforderlichen Komponenten: 3.) Helferplasmide mit Funktionen zur Herstellung des VVS, die auf dem Vektorplasmid deletiert wurden, 4.) Verpackungszellen zur Herstellung der VVS auf der Basis der genetischen Information auf den Plasmiden und allenfalls genetischer Information im Zellgenom.

## 4 Biologische Risiken

### 4.1 Pathogene Viren als Ausgangssysteme für virale Vektoren

Human- oder tierpathogene Wildtyp-Viren oder Viren, die als Impfstoffe dienen, werden bevorzugt als Ausgangsvektoren gewählt, um VVS zu entwickeln, weil diese natürlicherweise die Fähigkeit haben, humane oder tierische Zellen zu infizieren bzw. zu transfizieren.

Um pathogene Viren als VVS verwenden zu können, werden diese soweit möglich von ihren pathogenen Eigenschaften befreit. Ziel ist es, diese Viren so zu attenuieren (entschärfen), dass sie Zellen möglichst effizient transfizieren können, ohne negative Effekte wie Zelltod, Zellfehlfunktion, Zellproliferation o.ä. hervorzurufen.

Virale Vektoren können bereits durch wenige Schritte attenuiert werden. So werden bei den meisten viralen Vektoren auf dem viralen Genom als erstes bestimmte Funktionen entfernt, so dass nach erstmaliger Transfektion mit VVS keine weiteren infektiösen viralen Partikel mehr gebildet werden können (Replikationsdefizienz), beispielsweise bei Adenoviren durch die Entfernung der E1 Region oder bei lentiviralen Vektoren durch die Deletion der Sequenzen für Hüllproteine (z.B. Glykoprotein G120). Besonders sichere Vektoren bilden die *gutless* Vektoren. Bei Adenoviren beispielsweise finden sich in einem *gutless vector* grundsätzlich nur noch das Verpackungs- und Transkriptionssignal der viralen DNA auf dem Genom sowie einige wenige nicht kodierende Sequenzen.

Bei der Entwicklung von VVS zielen vorgenommene Veränderungen auf der Ebene des Virusgenoms im Hinblick auf die biologische Sicherheit z.B. darauf ab:

- die Replikations- und/oder Infektionsfähigkeit gezielt zu eliminieren bzw. zu kontrollieren.
- die Pathogenitätsfaktoren und die nicht essentiellen Vektoreigenschaften zu eliminieren.

## 4.2 Fragmentierung der funktionellen Einheiten des viralen Genoms zur Herstellung der VVS und Elimination nicht-essentieller viraler Sequenzen

Das Prinzip, für die Herstellung von VVS ein Virusgenom physisch auf möglichst viele verschiedene Plasmide und allenfalls das Verpackungszellgenom aufzuteilen, reduziert die Wahrscheinlichkeit, dass durch Rekombination virale Partikel mit einem vollständigen viralen Genom entstehen. Damit wird die biologische Sicherheit des Systems erhöht. Gleichzeitig werden soweit als möglich alle für die Vektorfunktion nicht-essentiellen viralen Gene deletiert (Vermeidung homologer Rekombinationsereignisse bzw. zytotoxischer Effekte).

In der Regel werden folgende, wichtige Eigenschaften physisch voneinander getrennt:

- Funktion zur Infektion einer Zelle: dies betrifft die Strukturgene für Verpackungs- bzw. die Hüllproteine und damit die Fähigkeit, sich in eine Zelle einzuschleusen
- Replikationsfunktion: dies betrifft die Gene für die DNA und/oder RNA-Replikation
- Verpackungssignal (liegt auf dem Vektorplasmid)

Bei einigen lentiviralen Vektorsystemen wird beispielsweise zwischen Erst-, Zweit- und Dritt-Generation-Systemen unterschieden. Bei den Dritt-Generation-Systemen sind die verschiedenen funktionellen Virussequenzen auf drei bis vier Plasmide aufgeteilt.

## 4.3 Selbst inaktivierende VVS

Bei so genannten selbst-inaktivierenden VVS (SIN) ist die U3-Sequenz in den *long terminal repeats* (LTR), welche transkriptionelle Eigenschaften hat, deletiert. Bei selbst-inaktivierenden VVS ist ihre Vermehrungsfähigkeit nach erstmaliger Transfektion von Zellen stark reduziert.

Selbst-inaktivierende VVS haben verschiedene positive Effekte bezüglich Biosicherheit:

1. Die Promotoraktivität wird auf 10 % der ursprünglichen Aktivität reduziert und damit auch die Transkription benachbarter Gene an der Insertstelle; die Wahrscheinlichkeit für *insertional oncogenesis* ist vermindert.
2. Die Rekombinationswahrscheinlichkeit zwischen Vektorplasmid und Verpackungssequenzen wird vermindert.
3. Die Mobilisierbarkeit der im Genom eingefügten Vektor-Insert-Sequenzen wird reduziert.

## 4.4 Pseudotyping zur Einschränkung des Tropismus

Das Wirtsspektrum von VVS wird durch diejenigen Oberflächenproteine bestimmt, welche an die Wirtszellen andocken müssen.

Mittels Pseudotyping kann das Wirtsspektrum von VVS spezifiziert, d.h. eingeschränkt oder erweitert werden. Dazu wird das Vektorgenom bei der Herstellung des VVS mit Verpackungsproteinen eingehüllt, welche von einem anderen Virustyp stammen. Das resultierende VVS erhält dadurch einen auf die zu transfizierenden Wirtszellen angepassten Tropismus.

Sehr häufig gebraucht werden die Glykoproteine des Vesicular Stomatitis Virus (VSV-G). Wird die Vektorplasmid DNA in das VSV-G, welches *in trans* durch eine Verpackungszelle zur Verfügung gestellt wird, verpackt, wird das VVS amphotrop, d.h. es besitzt ein breites Wirtsspektrum.

#### 4.5 Funktion der Insert-DNA

Die Risikobewertung eines VVS betrifft auch die Beurteilung des Inserts, insbesondere auch der Genprodukte (Proteine) mit den möglichen Wirkungen auf die Zellregulation.

Wenn DNA-Sequenzen (z.B. Regulationssequenz, Regulationsprotein, Toxin, Epitop, Enzym, Strukturprotein) als funktionale und exprimierbare Einheit in das Genom eines viralen Vektors inseriert werden, müssen sie unter Berücksichtigung der beteiligten Komponenten des VVS genauer auf mögliche Effekte und Risiken hin betrachtet werden. Zwei Klassen von Inserts, bei denen besondere Vorsicht geboten ist, sind Cytokine und Onkogene (siehe dazu: Empfehlung der EFBS zum "Risk assessment of activities using oncogenic and cytokine-encoding sequences")<sup>1</sup>. Ebenso Versuche mit RNA-Interferenzen, z.B. wenn das Zielgen ein Tumorsuppressorgen ist oder wenn die Interferenz zu schweren metabolischen Defekten führen kann.

#### 4.6 Integrationsfähigkeit

Durch die Eigenschaft, das virale Vektorgenom in das Genom der Wirtszelle integrieren zu können, sind retrovirale Vektorsysteme (insb. lentivirale Vektorsysteme) attraktiv, weil dies auch eine kontinuierliche Expression ermöglicht. Die Integration findet jedoch nicht immer zufällig im Genom, sondern bevorzugt in transkriptionell aktiven Genen statt, was die Wahrscheinlichkeit für eine Insertionsmutagenese (z.B. Suppression der Expression eines Tumorsuppressorgens) und/oder für eine Transaktivierung der benachbarten Gene erhöhen kann.

---

<sup>1</sup> <http://www.efbs.admin.ch/de/dokumentation/empfehlungen/index.html>

## 5 Raster für Informationen zur Risikobewertung und Klassierung der Tätigkeit

Die nachfolgende Tabelle 1 enthält eine Zusammenstellung der notwendigen Informationen zu einem VVS (inkl. Insert), um davon ausgehend die Klassierung der Tätigkeit – und damit die Risikobewertung – vornehmen zu können. Implizit ergibt sich damit eine Liste relevanter Beurteilungsaspekte und –kriterien, welche anschliessend im Meldeverfahren der ESV (Meldeformulare) integriert werden sollten.

**Tabelle 1: Eigenschaften, Risikoabschätzung & Klassierung**

**Legende:** Wirtsspektrum/Tropismus: M: Mensch, P: Primaten, ohne Mensch. N: Nager, *murin*, K: Katzen *feline*, V: Vögel *avian*, A: andere, Säuger; andere.

Eigenschaften		Wirtsspektrum/ Tropismus						Erläuterungen
		M	P	N	K	V	A	
1	Wildtyp Virus inkl. Risikogruppe							Herkunft ist humanpathogenes oder zoonotisches Virus. Dadurch wird möglicherweise das Risiko beim Menschen erhöht (z.B. wenn Attenuationen durch Kontaminationen/Rekombination komplementiert werden können).
2	Replikationskompetente VVS	ja / nein						Replikationskompetenz erhöht in der Regel das Risiko.
3	Replikationsinkompetente VVS	ja / nein						Replikationsinkompetente VVS senken in der Regel das Risiko. Der Grad der Replikationsinkompetenz muss in die Risikobewertung einfließen.
4	Gutless VVS (restliche virale DNA?)	ja / nein						
5	Erzeugung ecotroper VVS							VVS können verschiedene Oberflächenproteine haben, die zu unterschiedlichen Tropismen führen (sog. pseudotypisierte Virusvektoren). Ecotrope VVS haben ein enges Wirtsspektrum. Dies wirkt in der Regel risikomindernd.
6	Erzeugung amphotroper VVS							Im Gegensatz zum ecotropen VVS hat das amphotrope VVS ein breites Wirtsspektrum. Dies wirkt in der Regel risikoerhöhend.
7	Pseudotyping (Sequenz und Herkunft?)	ja / nein						
8	Charakterisierte Zelllinie als	ja / nein						Charakterisierte Zelllinien sind gut definiert und können meist der Risikogruppe 1 zugeordnet



	Zielzelle		werden. Ausnahmen sind Zellen, die pathogene Organismen enthalten (z.B. mit EBV immortalisierte Zelllinien).
9	Primäre Zellen als Zielzellen <sup>2</sup>	ja / nein	Wenn primäre Zellen als Zielzellen verwendet werden, erhöht sich das Risiko, weil das biologische Sicherheitssystem des Vektors vielleicht durch die Präsenz eines Wildtyp-Virus komplementiert werden kann.
10	Zielzelltypen (Zelltropismus)		Bei Tätigkeiten mit VVS, welche humane Zellen infizieren können, ist das Risiko erhöht. Zudem gelten die analogen Überlegungen wie unter Punkt 7.
11	Zusätzliche Komponenten		Hier sind zusätzliche Sequenzen von Bedeutung, welche die Wahrscheinlichkeit von Rekombinationen im Wirtsgenom erhöhen.
12	System zur Herstellung des VVS (Helferviren, Anzahl Plasmide, Komplementierung durch Verpackungszelllinie)		Auf der Ebene des Virusgenoms zielen die biologischen Sicherheitsmassnahmen darauf ab, 1.) die Replikation- und/oder Infektionsfähigkeit gezielt zu steuern oder zu eliminieren und 2.) die Pathogenitätsfaktoren und die nicht essentiellen Vektoreigenschaften zu eliminieren.
13	Integration des viralen Genoms ins Zielzellgenom	Ja / nein	Sind möglicherweise Effekte durch Insertionsmutagenese zu erwarten (z.B. erhöhte Expression von benachbarten Wirtsgenen, Abschaltung von Wirtsgenen)?
14	Inserts (Herkunft und Funktion)		Cytokin-, Toxin- oder Onkogen-kodierende Sequenzen können das Risiko erhöhen.
15	Sensitiv/resistent gegenüber Impfstoffen, antivirale Agentien	Ja / nein welche	Sequenzen aus (anderen) humanpathogenen Organismen können das Risiko erhöhen (beispielsweise durch Übertragung von Antibiotikaresistenzen).
<b>Risikobewertung des VVS</b>			
<b>Gruppe:</b>			
<b>Klassierung der Tätigkeit</b>			
<b>Klasse:</b>			

<sup>2</sup> SECB Recommendation on the safe handling of human and animal cells and cell cultures; May 2010; <http://www.efbs.admin.ch/de/dokumentation/empfehlungen/index.html>

## **6 Informationsquellen, Richtlinien und Datenbanken**

Dieses Kapitel verweist auf verschiedene Informationsquellen und Datenbanken, die dem Vervollständigen und Vertiefen der Unterlagen eines Projektgesuches dienen.

Der Einbezug von Informationsdatenbanken erlaubt das Vervollständigen von Daten und das Überprüfen von kritischen Aspekten in einer Projektmeldung bzw. in einem Bewilligungsgesuch.

Tabelle 2: Informationsquellen und Datenbanken zu Vektoren, ausgewählten Inserts und Zelllinien

Externe Informationsquellen			
Komponente des VVS	Spezifisch	Link	Quelle
Vektor	Karte, Wirtsspektrum Herkunft	<b>Vektor-Datenbank</b> <a href="http://apps2.bvl.bund.de/vectorwww/protected/main/vector.do">http://apps2.bvl.bund.de/vectorwww/protected/main/vector.do</a>	ZKBS*
		<b>The Vector Core</b> <a href="http://www.med.umich.edu/vcore/">http://www.med.umich.edu/vcore/</a>	University of Michigan
		<b>Lentivirale Vektoren</b> <a href="http://tronolab.epfl.ch/">http://tronolab.epfl.ch/</a>	EPFL, Trono's Lab, Lausanne
		<b>Retrovirale Vektoren</b> <a href="https://web.stanford.edu/group/nolan/_OldWebsite/retroviral_systems/retsys.html">https://web.stanford.edu/group/nolan/_OldWebsite/retroviral_systems/retsys.html</a>	Stanford University
Insert	Onkogenes, tumor-genes Potenzial	<b>Genes in cancer</b> <a href="http://atlasgeneticsoncology.org/Genes/Geneliste.html">http://atlasgeneticsoncology.org/Genes/Geneliste.html</a>	University Hospital Poitiers, France
		<b>Onkogen-Datenbank</b> <a href="http://apps2.bvl.bund.de/oncogene/protected/main/index.do">http://apps2.bvl.bund.de/oncogene/protected/main/index.do</a>	ZKBS*
Verpackungszelllinien (Faktoren <i>in trans</i> )	Wirtsspektrum der Virionen	<a href="#">New England Biolabs</a> <a href="#">Aldevron</a> <a href="#">Clontech</a> <a href="#">ThermoFisher</a> <a href="#">Nolan Lab</a>	kommerzielle Anbieter; nach Vektornamen suchen
Virion		<a href="#">Novagen (Merck)</a> <a href="#">Pharmingen (BD Bioscience)</a> <a href="#">Promega</a> <a href="#">MP biomedical (Qbiogene)</a> <a href="#">Agilent technologies (Stratagene)</a>	
Zelllinien (Zielzelle oder Spenderzelle)	Charakterisierung, Klassierung und eingefügte virale Sequenzen	<b>Zelllinien-Datenbank</b> <a href="http://apps2.bvl.bund.de/cellswww/protected/main/cell.do">http://apps2.bvl.bund.de/cellswww/protected/main/cell.do</a>	ZKBS*
		ATCC: <a href="http://www.lgcpromochem-atcc.com">http://www.lgcpromochem-atcc.com</a> ECACC: <a href="http://www.phe-culturecollections.org.uk/">http://www.phe-culturecollections.org.uk/</a> DSMZ: <a href="http://www.dsmz.de">http://www.dsmz.de</a> ICLC: <a href="http://www.iclc.it/indexpi.html">http://www.iclc.it/indexpi.html</a>	Stammsammlungen
		*Zentrale Kommission für die Biologische Sicherheit	

## Nationale und internationale Richtlinien und Empfehlungen

Es gibt eine Zahl von Richtlinien und Empfehlungen, die regelmässig an die aktuellen Fragestellungen von VVS angepasst werden. In der Regel befassen sich diese Dokumente mit den standardisierten Zuordnungen von Risikogruppen, Tätigkeitsklassen und Sicherheitsstufen.

**Tabelle 3: Richtlinien und Empfehlungen**

Richtlinien und Empfehlungen			
Institution, Land	Schwerpunkt	Titel	Jahr
Schweiz: EFBS; <a href="#">Link</a>	<b>Tätigkeitsklasse und Sicherheitsstufe</b>	SECB Recommendation on the safe handling of human and animal cells and cell cultures	May 2010
	<b>Tätigkeitsklasse und Sicherheitsstufe</b>	Recommendation of the SECB on the classification of work with genetically modified viral vectors	December, 2009
	<b>Onkogene und Cytokine</b>	Risk assessment of activities with oncogenic and cytokine-encoding sequences	1 June 2005
ZKBS <a href="#">Link</a>			
Schweiz: swissmedic; <a href="#">Link</a>	<b>Umweltdaten; Gentherapie</b>	Anleitung zur Erstellung der Dokumentation zu den möglichen Risiken für Mensch und Umwelt (Umweltdaten) im Rahmen von Bewilligungsgesuchen für klinische Versuche der somatischen Gentherapie und mit Heilmitteln, die gentechnisch veränderte Mikroorganismen enthalten	27.11.09
EUROPEAN MEDICINES AGENCY; <a href="#">EMA</a>	<b>Live recombinant viral vectored vaccine, heterologous antigen (mit Querverlinkungen)</b>	Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of live recombinant viral vectored vaccines	gilt ab 1.1.2011
Great Britain: Health and Safety Executive, <a href="#">HSE</a>	<b>Tätigkeitsklasse, Sicherheitsstufe und detaillierte Informationen zu Wildtypviren und abgeleiteten Vektoren</b>	Part 1: Introduction to the legislation and general health and safety issues	01/07
		Part 2: Risk assessment of genetically modified microorganisms (other than those associated with plants)	01/07
Belgian Biosafety Server; <a href="#">BBS</a>	<b>Tätigkeitsklasse, Sicherheitsstufe und Informationen zu VVS, Rolle des Inserts; Zellkulturen</b>	Risques associés à l'utilisation de vecteurs viraux, d'inserts ou de cultures cellulaires	4 juin 2004
Australien: Office of Gene Technology Regulator, DHA; <a href="#">Link</a>	<b>Tätigkeitsklasse und Sicherheitsstufe; Detailliertes Risk-assessment</b>	Review of the Gene Technology Regulations 2001; Discussion Paper No. 3 (2010); Review of the Classification of Dealings with Viral Vectors	2010
		Guidance on classification of contained dealings with viral vectors	2007

Richtlinien und Empfehlungen			
Institution, Land	Schwerpunkt	Titel	Jahr
Deutschland: Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit BVL; <a href="#">Link</a>	Risikobewertung	Empfehlung der ZKBS zur Risikobewertung von Paramyxoviren, Adenoviren, Reoviren, Iridoviren und Herpesviren der Reptilien als Spender- oder Empfängerorganismus für gentechnische Arbeiten gemäß § 5 Absatz 1 GenTSV	Oktober 2009
	Hintergrund, Gruppierung und Sicherheitsstufe	Allgemeine Stellungnahme der ZKBS zu häufig durchgeführten gentechnischen Arbeiten mit den zugrunde liegenden Kriterien der Vergleichbarkeit: Gentransfer mit Hilfe retroviraler Vektoren	Oktober 2007
Deutschland: Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit BVL; <a href="#">Link</a>	Sicherheitsmassnahmen	Allgemeine Stellungnahme der ZKBS zu Sicherheitsmaßnahmen beim Umgang mit Retroviren der Risikogruppe 3**	1. geänd. Fassung vom September 2007
	Risikogruppe	Stellungnahme der ZKBS zur Risikobewertung humaner Adeno-assoziiierter Viren und AAV-abgeleiteter Vektoren	Dezember 2005
	Sicherheitsstufe und besondere Massnahmen zur Arbeitssicherheit	Empfehlung der ZKBS zu adenoviralen und AAV-abgeleiteten replikationsdefekten Vektoren mit Zellzyklus-regulierenden Genen	Dezember 2004
		Sicherheitsmaßnahmen bei gentechnischen Arbeiten mit adenoviralen Vektoren, die Zellzyklus-aktivierende Gene übertragen	Dezember 2003
CA: University of Western Ontario UWO; <a href="#">Link</a>	Tätigkeitsklasse, Sicherheitsstufe und besondere Massnahmen zur Arbeitssicherheit	Policy on Research Utilizing Virus Vector Transduced Cells or Virus Infection of Animals (Version 5)	June 2009
USA: RAC-NIH; <a href="#">Link</a>	Lentivirale Vektoren	Biosafety Considerations for Research with Lentiviral Vectors <i>Recombinant DNA Advisory Committee (RAC) Guidance Document</i>	2006
USA: Stanford University; <a href="#">Link</a>	Detaillierte Infos zu den Herkunftsviren der Vektoren und Empfehlung für Sicherheitstufe (Querverlinkungen)	Working with Viral Vectors	?
USA: University of Washington, EHS; <a href="#">Link</a>	Sicherheitsstufe, Desinfektion und Test für Replikationsfähigkeit	Viral Vectors for Gene Transfer	September 2009

## 7 Ausgewählte Literatur nach Suchbegriffen gruppiert

### Haupt-Keywords für nachfolgende Literaturzusammenstellung

Die nachfolgende Literaturliste wird jeweils mit ausgewählten Keywords spezifiziert. Die Vorauswahl basiert – in der Regel – auf:

- Selektion mit ***viral vector system***
- Publikationen ***nach 2005***
- ***Review***-Artikel

➔ **Basierend auf dieser Vorauswahl wurde jeweils mit den unten als Untertitel gekennzeichneten Stichworten weitergesucht.**

### Herausragende Publikationen

- Progress and prospects: immune responses to viral vectors (2010) [5]
- Lentiviral vectors with measles virus glycoproteins - dream team for gene transfer? (2009) [6]
- State-of-the-art lentiviral vectors for research use: risk assessment and biosafety recommendations (2009) [7]
- Reassortment between avian H5N1 and human H3N2 influenza viruses in ferrets: a public health risk assessment (2009) [8]
- Design and production of retro- and lentiviral vectors for gene expression in hematopoietic cells (2009) [9]
- Oncolytic virus therapy using genetically engineered herpes simplex viruses (2008) [10]
- The design of vectors for RNAi delivery system (2008) [11]
- A natural human retrovirus efficiently complements vectors based on murine leukemia virus (2008) [12]
- Replicating and non-replicating viral vectors for vaccine development. (2007) [13]
- Lentivirus as a potent and mechanistically distinct vector for genetic immunization. (2007) [14]
- Gene delivery by lentivirus vectors (2007) [15]
- HSV-1 amplicon vectors: a promising and versatile tool for gene delivery (2007) [16]
- The state of the art of adeno-associated virus-based vectors in gene therapy. (2007) [17]
- Lentiviral vectors pseudotyped with murine ecotropic envelope: increased biosafety and convenience in preclinical research (2006) [18]
- Gene therapy progress and prospects: development of improved lentiviral and retroviral vectors-design, biosafety and production. (2005) [19]
- Toolbox for retrovectorologists (2004) [20]
- Biosafety of lentiviral vectors (2003) [21]
- Retroviral Vector Biosafety: Lessons from Sheep (2003) [22]

## **Biosafety / improvements in safety or improve safety**

### **Biosafety**

- Study of Andes virus entry and neutralization using a pseudovirion system (2010) [23]
- Toward integrase defective lentiviral vectors for genetic immunization (2010) [24]
  - Lentiviral vectors for immunization: an inflammatory field (2010) [25]
  - State-of-the-art lentiviral vectors for research use: risk assessment and biosafety recommendations (2009) [7]
  - Design and production of retro- and lentiviral vectors for gene expression in hematopoietic cells (2009) [9]
  - In vivo biosafety model to assess the risk of adverse events from retroviral and lentiviral vectors (2008) [26]
  - Oncolytic virotherapy (2008) [27]
  - Lentivirus as a potent and mechanistically distinct vector for genetic immunization. (2007) [14]
  - Lentiviral vectors pseudotyped with murine ecotropic envelope: increased biosafety and convenience in preclinical research (2006) [18]
  - Intracellular trafficking of retroviral vectors: obstacles and advances (2005) [28]
  - Genetic modification of hematopoietic stem cells with nonviral systems: past progress and future prospects. (2005) [29]
  - Gene therapy progress and prospects: development of improved lentiviral and retroviral vectors--design, biosafety, and production. (2005) [19]
  - Toolbox for retrovectorologists (2004) [20]
  - Construction and isolation of recombinant MVA (2004) [30]
  - Biosafety of lentiviral vectors (2003) [21]
  - HIV-1 vectors: fulfillment of expectations, further advancements, and still a way to go. (2003) [31]
  - Vaccinia vectors as candidate vaccines: the development of modified vaccinia virus Ankara for antigen delivery (2003) [32]
  - Retroviral Vector Biosafety: Lessons from Sheep (2003) [22]
  - Lentiviral vectors: turning a deadly foe into a therapeutic agent. (2000) [33]
  - Two-helper RNA system for production of recombinant Semliki forest virus particles (1999) [34]

### **Improvements in safety or improve safety**

- Self-inactivating alpharetroviral vectors with a split-packaging design (2010) [2]
- Recombinant baculovirus as a highly potent vector for gene therapy of human colorectal carcinoma: molecular cloning, expression, and in vitro characterization (2010) [35]
- Oncolytic virus therapy using genetically engineered herpes simplex viruses (2008) [10]
- Immunity to adeno-associated virus vectors in animals and humans: a continued challenge (2008) [36]
- The state of the art of adeno-associated virus-based vectors in gene therapy (2007) [37]
- Integrase defective, nonintegrating lentiviral vectors (2010) [38]

- Gene delivery by lentivirus vectors (2007) [15]

## **Guidelines + safety considerations**

### **Regulatory requirement or guidelines or recommendation**

- State-of-the-art lentiviral vectors for research use: risk assessment and biosafety recommendations (2009) [7]
- Release testing of retroviral vectors and gene-modified cells (2009) [39]
- The US and EU regulatory perspectives on the clinical use of hematopoietic stem/progenitor cells genetically modified ex vivo by retroviral vectors (2009) [40]
- Detection of replication competent retrovirus and lentivirus (2009) [41]
- Gene therapy: targeting the myocardium. (2008) [42]
- An inventory of shedding data from clinical gene therapy trials. (2007) [43]
- Lentiviral vectors pseudotyped with murine ecotropic envelope: increased biosafety and convenience in preclinical research (2006) [18]

### **Review + safety**

- Viral vector-mediated gene transfer for CNS disease (2010) [44]
- Viral vector approaches to modify gene expression in the brain (2009) [45]
- Oncolytic virus therapy using genetically engineered herpes simplex viruses (2008) [10]
- State-of-the-art lentiviral vectors for research use: risk assessment and biosafety recommendations (2009) [7]
- Release testing of retroviral vectors and gene-modified cells (2009) [39]
- Use of HIV as a gene transfer vector (2009) [46]
- Retrovirus-induced oncogenesis and safety of retroviral vectors (2008) [47]
- rAAV vector-mediated gene therapy for experimental ischemic stroke. (2008) [48]
- The design of vectors for RNAi delivery system (2008) [11]
- Replicating and non-replicating viral vectors for vaccine development. (2007) [13]
- Lentivirus as a potent and mechanistically distinct vector for genetic immunization. (2007) [14]
- An inventory of shedding data from clinical gene therapy trials. (2007) [43]
- The continuing contribution of gene marking to cell and gene therapy. (2007) [49]
- The state of the art of adeno-associated virus-based vectors in gene therapy. (2007) [17]

## **Co-infection / Reassortment / Complementation**

### **Coinfect or co-infect**

- Efficient inhibition of hepatitis B virus replication by hepatitis delta virus ribozymes delivered by targeting retrovirus (2010) [50]
- Mixed infections of pandemic H1N1 and seasonal H3N2 viruses in 1 outbreak (2010) [51]
- Enhanced oncolytic activity of vesicular stomatitis virus encoding SV5-F protein against prostate cancer (2010) [52]
- AAV-directed muscular dystrophy gene therapy (2010) [53]



- Feline immunodeficiency virus vector as a tool for preventative strategies against human breast cancer (2010) [54]
- Adeno-associated viral vector serotypes 1 and 5 targeted to the neonatal rat and pig striatum induce widespread transgene expression in the forebrain (2010) [55]
- Secretory expression of porcine interferon-gamma in baculovirus using HBM signal peptide and its inhibition activity on the replication of porcine reproductive and respiratory syndrome virus (2009) [56]
- HSV as a vector in vaccine development and gene therapy (2009) [57]
- HIV-1 derived peptides fused to HBsAg affect its immunogenicity (2009) [58]
- Large-scale adeno-associated viral vector production using a herpesvirus-based system enables manufacturing for clinical studies (2009) [59]
- Insertional mutagenesis and development of malignancies induced by integrating gene delivery systems: implications for the design of safer gene-based interventions in patients (2009) [60]
- Immunity to adeno-associated virus vectors in animals and humans: a continued challenge (2008) [36]
- Reassortment between avian H5N1 and human H3N2 influenza viruses in ferrets: a public health risk assessment (2009) [8]
- Bluetongue virus: dissection of the polymerase complex (2008) [61]
- A natural human retrovirus efficiently complements vectors based on murine leukemia virus (2008) [12]
- Analysis of Venezuelan equine encephalitis replicon particles packaged in different coats (2008) [62]
- Development and preclinical evaluation of an alphavirus replicon particle vaccine for cytomegalovirus (2007) [63]
- Development and characterization of a recombinant cDNA-based hepatitis C virus system (2007) [64]
- Use of a Beet necrotic yellow vein virus RNA-5-derived replicon as a new tool for gene expression (2005) [65]
- An efficient and versatile mammalian viral vector system for major histocompatibility complex class I/peptide complexes. (2002) [66]

#### **Recombination event**

- Detection of replication competent retrovirus and lentivirus (2009) [41]
- Reactivation of an integrated disabled viral vector using a Cre-loxP recombination system in *Arabidopsis thaliana* (2007) [67]
- Plasmid-only rescue of influenza A virus vaccine candidates (2001) [68]

#### **Reassortment**

- Reassortment between avian H5N1 and human H3N2 influenza viruses in ferrets: a public health risk assessment (2009) [8]

## Complement

- Enhanced oncolytic activity of vesicular stomatitis virus encoding SV5-F protein against prostate cancer (2010) [52]
- Antigen fusion with C3d3 augments or inhibits humoral immunity to AAV genetic vaccines in a transgene-dependent manner (2010) [69]
- Transient expression of herpes simplex virus type 1 ICP22 represses viral promoter activity and complements the replication of an ICP22 null virus (2009) [70]
- Bluetongue virus: dissection of the polymerase complex (2008) [61]
- A natural human retrovirus efficiently complements vectors based on murine leukemia virus (2008) [12]
- Development and characterization of a recombinant cDNA-based hepatitis C virus system (2007) [64]
- Construction and characterization of efficient, stable and safe replication-deficient foamy virus vectors (2007) [71]
- Production of recombinant adeno-associated viral vectors for in vitro and in vivo use (2007) [72]
- High-efficiency system for the construction of adenovirus vectors and its application to the generation of representative adenovirus-based cDNA expression libraries (2006) [73]
- Identification of 5' and 3' cis-acting elements of the porcine reproductive and respiratory syndrome virus: acquisition of novel 5' AU-rich sequences restored replication of a 5'-proximal 7-nucleotide deletion mutant (2006) [74]
- Replication-defective genomic HSV gene therapy vectors: design, production and CNS applications (2005) [75]
- Targeting specific neuronal populations using adeno- and lentiviral vectors: applications for imaging and studies of cell function (2005) [76]
- Lentivirus-mediated gene transfer to the respiratory epithelium: a promising approach to gene therapy of cystic fibrosis. (2004) [77]

## Veränderungen im Wirtsbereich

### Tropism + Pseudotyping

- Different potential of C-type lectin-mediated entry between Marburg virus strains (2010) [78]
- Viral vector-mediated gene transfer for CNS disease (2010) [44]
- Capsid protein of cowpea chlorotic mottle virus is a determinant for vector transmission by a beetle (2010) [79]
- Study of Andes virus entry and neutralization using a pseudovirion system (2010) [23]
- Introduction of shRNAs into primary NK cells with lentivirus (2010) [80]
- Efficient inhibition of hepatitis B virus replication by hepatitis delta virus ribozymes delivered by targeting retrovirus (2010) [50]
- Targeting lentiviral vector to specific cell types through surface displayed single chain antibody and fusogenic molecule (2010) [81]
- Viral vector approaches to modify gene expression in the brain (2009) [45]

- Molecular evolution of adeno-associated virus for enhanced glial gene delivery (2009) [82]
- Lentiviral vectors with measles virus glycoproteins - dream team for gene transfer? (2009) [6]
- How HIV changes its tropism: evolution and adaptation? (2009) [83]
- Analysis of human immunodeficiency virus type 1 vector cis- and trans-acting elements production by means of Semliki Forest virus (2009) [84]
- Rafts, anchors and viruses--a role for glycosylphosphatidylinositol anchored proteins in the modification of enveloped viruses and viral vectors (2008) [85]
- Analysis of Venezuelan equine encephalitis replicon particles packaged in different coats (2008) [62]
- Core protein domains involved in hepatitis C virus-like particle assembly and budding at the endoplasmic reticulum membrane (2007) [86]
- Lentiviral vectors pseudotyped with murine ecotropic envelope: increased biosafety and convenience in preclinical research (2006) [18]
- Altering the tropism of lentiviral vectors through pseudotyping (2005) [3]
- Gene therapy progress and prospects: development of improved lentiviral and retroviral vectors--design, biosafety, and production. (2005) [19]
- Targeting specific neuronal populations using adeno- and lentiviral vectors: applications for imaging and studies of cell function (2005) [76]

### **Chimeric Vector**

- Feline leukemia virus integrase and capsid packaging functions do not change the insertion profile of standard Moloney retroviral vectors (2010) [87]
- Capsid protein of cowpea chlorotic mottle virus is a determinant for vector transmission by a beetle (2010) [79]
- Recovery of infectious foot-and-mouth disease virus from full-length genomic cDNA clones using an RNA polymerase I system (2009) [88]
- Sleeping beauty transposition from nonintegrating lentivirus (2009) [89]
- Long-term protection in hamsters against human parainfluenza virus type 3 following mucosal or combinations of mucosal and systemic immunizations with chimeric alphavirus-based replicon particles (2007) [90]
- Chimeric herpes simplex virus/adeno-associated virus amplicon vectors (2006) [91]
- Therapy of cancer by cytokines mediated by gene therapy approach (2006) [92]
- Herpesvirus/retrovirus chimeric vectors (2004) [93]

### **Biologisch aktive Inserts / Cytokine / DNA-Vaccine**

#### **(Cancer) Immunotherapy**

- Feline immunodeficiency virus vector as a tool for preventative strategies against human breast cancer (2010) [54]
- HVJ envelope vector, a versatile delivery system: its development, application, and perspectives (2008) [94]
- HSV-1 amplicon vectors: a promising and versatile tool for gene delivery (2007) [16]

- [mRNA-transfected dendritic cells: a promising strategy in immunotherapy] (2007) [95]
- Amplicons as vaccine vectors (2006) [96]
- Recombinant alphaviruses as vectors for anti-tumour and anti-microbial immunotherapy (2006) [97]
- Genetically modified dendritic cells for cancer immunotherapy (2005) [98]
- A novel viral system for generating antigen-specific T cells (2005) [99]
- Boosting with recombinant vaccinia increases HPV-16 E7-Specific T cell precursor frequencies and antitumor effects of HPV-16 E7-expressing Sindbis virus replicon particles (2003) [100]
- An efficient and versatile mammalian viral vector system for major histocompatibility complex class I/peptide complexes. (2002) [66]

### **Oncolytic (virotherapy)**

- Enhanced oncolytic activity of vesicular stomatitis virus encoding SV5-F protein against prostate cancer (2010) [52]
- Crossing the boundaries: stem cells and gene therapy (2010) [101]
- Enhanced cytotoxicity with a novel system combining the paclitaxel-2'-ethylcarbonate prodrug and an HSV amplicon with an attenuated replication-competent virus, HF10 as a helper virus (2010) [102]
- Medical application of herpes simplex virus (2010) [103]
- Adenoviral oncolytic suicide gene therapy for a peritoneal dissemination model of gastric cancer in mice (2010) [104]
- A three-plasmid system for construction of armed oncolytic adenovirus (2009) [105]
- A three-plasmid system for construction of armed oncolytic adenovirus (2009) [105]
- Oncolytic virus therapy using genetically engineered herpes simplex viruses (2008) [10]
- Therapy of cancer by cytokines mediated by gene therapy approach (2006) [92]
- Oncolytic virotherapy (2008) [27]
- Replication-competent retrovirus vectors for cancer gene therapy (2008) [106]
- The design of vectors for RNAi delivery system (2008) [11]
- A new recombinant vaccinia with targeted deletion of three viral genes: its safety and efficacy as an oncolytic virus (2007) [107]
- p53-expressing conditionally replicative adenovirus CNHK500-p53 against hepatocellular carcinoma in vitro. (2007) [108]
- Therapy of cancer by cytokines mediated by gene therapy approach (2006) [92]

### **Cancer + cytokin**

- Amplicons as vaccine vectors (2006) [96]
- Therapy of cancer by cytokines mediated by gene therapy approach (2006) [92]

### **Immune response oder DNA vaccine**

- Toward integrase defective lentiviral vectors for genetic immunization (2010) [24]
- Antigen fusion with C3d3 augments or inhibits humoral immunity to AAV genetic vaccines in a transgene-dependent manner (2010) [69]

- Cell-penetrating DNA-binding protein as a safe and efficient naked DNA delivery carrier in vitro and in vivo (2010) [109]
- AAV-directed muscular dystrophy gene therapy (2010) [53]
- Viruses as vaccine vectors for infectious diseases and cancer (2010) [110]
- HIV-1 derived peptides fused to HBsAg affect its immunogenicity (2009) [58]
- Oncolytic virus therapy using genetically engineered herpes simplex viruses (2008) [10]
- Immunity to adeno-associated virus vectors in animals and humans: a continued challenge (2008) [36]
- The state of the art of adeno-associated virus-based vectors in gene therapy (2007) [37]
- Progress and prospects: immune responses to viral vectors (2010) [5]
- Integration-deficient lentiviral vectors: a slow coming of age (2009) [111]
- Current prospects for mRNA gene delivery (2009) [112]
- Genetic manipulation of corneal endothelial cells: transfection and viral transduction (2009) [113]
- DNA vaccines: developing new strategies to enhance immune responses (2008) [114]
- Analysis of Venezuelan equine encephalitis replicon particles packaged in different coats (2008) [62]
- Molecular engineering of viral gene delivery vehicles (2008) [115]
- Replicating and non-replicating viral vectors for vaccine development. (2007) [13]
- Development and preclinical evaluation of an alphavirus replicon vaccine for influenza (2007) [116]
- Lentivirus as a potent and mechanistically distinct vector for genetic immunization. (2007) [14]
- Immune responses to adenovirus and adeno-associated vectors used for gene therapy of brain diseases: the role of immunological synapses in understanding the cell biology of neuroimmune interactions (2007) [117]
- Cellular and humoral immune responses to alphavirus replicon vaccines expressing cytomegalovirus pp65, IE1, and gB proteins (2007) [118]
- [mRNA-transfected dendritic cells: a promising strategy in immunotherapy] (2007) [95]
- The state of the art of adeno-associated virus-based vectors in gene therapy. (2007) [17]
- Rational design of gene-based vaccines (2006) [119]

#### **Insert expression or transgene expression**

- Self-inactivating alpharetroviral vectors with a split-packaging design (2010) [2]
- Lentiviral vectors for immunization: an inflammatory field (2010) [25]
- Extending the transposable payload limit of Sleeping Beauty (SB) using the Herpes Simplex Virus (HSV)/SB amplicon-vector platform (2010) [120]
- Adeno-associated viral vector serotypes 1 and 5 targeted to the neonatal rat and pig striatum induce widespread transgene expression in the forebrain (2010) [55]
- Engineering multigene expression in vitro and in vivo with small terminators for T7 RNA polymerase (2009) [121]

- Insertional mutagenesis and development of malignancies induced by integrating gene delivery systems: implications for the design of safer gene-based interventions in patients (2009) [60]
- The state of the art of adeno-associated virus-based vectors in gene therapy (2007) [37]
- Stable expression of a foreign protein by a replication-competent rubella viral vector (2009) [122]
- Genetic manipulation of corneal endothelial cells: transfection and viral transduction (2009) [113]
- The expression of exogenous genes in macrophages: obstacles and opportunities (2009) [123]
- Retroviral gene transfer into primary human natural killer cells (2009) [124]
- Advances in high-capacity extrachromosomal vector technology: episomal maintenance, vector delivery, and transgene expression (2008) [125]
- Analysis of the effects of alterations in the tick-borne encephalitis virus 3'-noncoding region on translation and RNA replication using reporter replicons (2008) [126]
- Recombination-ready Sindbis replicon expression vectors for transgene expression (2007) [127]
- High-efficiency system for the construction of adenovirus vectors and its application to the generation of representative adenovirus-based cDNA expression libraries (2006) [73]
- Establishment and applications of Epstein-Barr virus-based episomal vectors in human embryonic stem cells (2006) [128]\*
- Therapy of cancer by cytokines mediated by gene therapy approach (2006) [92]
- Use of herpes virus amplicon vectors to study brain disorders (2005) [129]

### **iRNA**

- Lentiviral vector engineering for anti-HIV RNAi gene therapy (2010) [130]
- Cellular toxicity following application of adeno-associated viral vector-mediated RNA interference in the nervous system (2010) [131]
- Lentivirus production (2009) [132]
- The design of vectors for RNAi delivery system (2008) [11]
- Expression of short hairpin RNAs against the coxsackievirus B3 exerts potential antiviral effects in Cos-7 cells and in mice. (2007) [133]

## **Insertionsmutagenese**

### **Insertional mutagenesis**

- Hybrid lentiviral vectors (2010) [134]
- Integrase defective, nonintegrating lentiviral vectors (2010) [38]
- Insertional mutagenesis and development of malignancies induced by integrating gene delivery systems: implications for the design of safer gene-based interventions in patients (2009) [60]
- State-of-the-art lentiviral vectors for research use: risk assessment and biosafety recommendations (2009) [7]

- Insertional mutagenesis and development of malignancies induced by integrating gene delivery systems: implications for the design of safer gene-based interventions in patients. (2009) [135]
- Design and production of retro- and lentiviral vectors for gene expression in hematopoietic cells (2009) [9]
- In vivo biosafety model to assess the risk of adverse events from retroviral and lentiviral vectors (2008) [26]
- Gene delivery by lentivirus vectors (2007) [15]
- Gene therapy progress and prospects: development of improved lentiviral and retroviral vectors--design, biosafety, and production. (2005) [19]
- Safety concerns related to hematopoietic stem cell gene transfer using retroviral vectors. (2004) [136]

#### **Retroviral integration site**

- Detection of retroviral integration sites by linear amplification-mediated PCR and tracking of individual integration clones in different samples (2009) [137]
- Retrovirus-induced oncogenesis and safety of retroviral vectors (2008) [47]
- The continuing contribution of gene marking to cell and gene therapy. (2007) [49]
- Gene therapy progress and prospects: development of improved lentiviral and retroviral vectors--design, biosafety, and production. (2005) [19]
- Safety concerns related to hematopoietic stem cell gene transfer using retroviral vectors. (2004) [136]

#### **Insertional oncogenesis**

- The US and EU regulatory perspectives on the clinical use of hematopoietic stem/progenitor cells genetically modified ex vivo by retroviral vectors (2009) [40]
- Retrovirus-induced oncogenesis and safety of retroviral vectors (2008) [47]
- Retroviral gene therapy: safety issues and possible solutions. (2005) [138]

#### **Reduced insertional mutagenesis**

- Integration-deficient lentiviral vectors: a slow coming of age (2009) [111]
- Current prospects for mRNA gene delivery (2009) [112]
- Stem cell marking with promotor-deprived self-inactivating retroviral vectors does not lead to induced clonal imbalance (2009) [139]
- Recent advances in rational gene transfer vector design based on poly(ethylene imine) and its derivatives (2005) [140]

#### **SIN (self inactivating vector)**

- Self-inactivating alpharetroviral vectors with a split-packaging design (2010) [2]
- Adenoviral oncolytic suicide gene therapy for a peritoneal dissemination model of gastric cancer in mice (2010) [104]
- Insertional mutagenesis and development of malignancies induced by integrating gene delivery systems: implications for the design of safer gene-based interventions in patients. (2009) [135]

- Stem cell marking with promotor-deprived self-inactivating retroviral vectors does not lead to induced clonal imbalance (2009) [139]
- Design and production of retro- and lentiviral vectors for gene expression in hematopoietic cells (2009) [9]
- Construction and characterization of efficient, stable and safe replication-deficient foamy virus vectors (2007) [71]
- Retroviral gene therapy: safety issues and possible solutions. (2005) [138]
- Self-inactivating retroviral vectors with improved RNA processing (2004) [141]

### **Defective and non-integrative vectors (amplicons)**

- HSV-1-derived amplicon vectors: recent technological improvements and remaining difficulties--a review (2009) [142]
- HSV-1 amplicon vectors: a promising and versatile tool for gene delivery (2007) [16]
- Chimeric herpes simplex virus/adeno-associated virus amplicon vectors (2006) [91]
- Amplicons as vaccine vectors (2006) [96]
- HSV-1 based amplicon vectors as an alternative system for the expression of functional HCV proteins (2006) [143]
- HSV-1 amplicon vectors are an efficient gene transfer system for skeletal muscle cells (2006) [144]
- HSV-1-based amplicon vectors: design and applications (2005) [145]
- Use of herpes virus amplicon vectors to study brain disorders (2005) [129]
- Herpesvirus/retrovirus chimeric vectors (2004) [93]

### **Chronic fatigue syndrome**

- Detection of an infectious retrovirus, XMRV, in blood cells of patients with chronic fatigue syndrome (2009) [146]
- Virology. A new virus for old diseases? (2009) [147]
- Replication-defective genomic HSV gene therapy vectors: design, production and CNS applications (2005) [75]

### **Vaccinia**

#### **Vaccinia**

- Generation of recombinant coronaviruses using vaccinia virus as the cloning vector and stable cell lines containing coronaviral replicon RNAs (2008) [148]
- A new recombinant vaccinia with targeted deletion of three viral genes: its safety and efficacy as an oncolytic virus (2007) [107]
- Use of dual recombinant vaccinia virus vectors to assay viral glycoprotein-mediated fusion with transfection-resistant primary cell targets (2004) [149]
- Boosting with recombinant vaccinia increases HPV-16 E7-Specific T cell precursor frequencies and antitumor effects of HPV-16 E7-expressing Sindbis virus replicon particles (2003) [100]



**Vaccinia + biosafety**

- Construction and isolation of recombinant MVA (2004) [30]
- Vaccinia vectors as candidate vaccines: the development of modified vaccinia virus Ankara for antigen delivery (2003) [32]

**Adeno-associated Virus**

- Progress and prospects: immune responses to viral vectors (2010) [5]
- AAV-directed muscular dystrophy gene therapy (2010) [53]
- Adeno-associated viral vector serotypes 1 and 5 targeted to the neonatal rat and pig striatum induce widespread transgene expression in the forebrain (2010) [55]
- Cellular toxicity following application of adeno-associated viral vector-mediated RNA interference in the nervous system (2010) [131]
- Optimized adeno-associated viral vector-mediated striatal DOPA delivery restores sensorimotor function and prevents dyskinesias in a model of advanced Parkinson's disease (2010) [150]
- Molecular evolution of adeno-associated virus for enhanced glial gene delivery (2009) [82]
- Large-scale adeno-associated viral vector production using a herpesvirus-based system enables manufacturing for clinical studies (2009) [59]
- Insertional mutagenesis and development of malignancies induced by integrating gene delivery systems: implications for the design of safer gene-based interventions in patients (2009) [60]
- Immunity to adeno-associated virus vectors in animals and humans: a continued challenge (2008) [36]
- Insertional mutagenesis and development of malignancies induced by integrating gene delivery systems: implications for the design of safer gene-based interventions in patients. (2009) [135]
- Adeno-associated virus-mediated gene delivery approaches for the treatment of CNS disorders (2008) [151]
- rAAV vector-mediated gene therapy for experimental ischemic stroke. (2008) [48]
- Adeno-associated virus (AAV)-mediated transduction of male germ line stem cells results in transgene transmission after germ cell transplantation (2008) [152]
- The gene delivery system for rheumatoid synovium. (2008) [153]
- The design of vectors for RNAi delivery system (2008) [11]
- The state of the art of adeno-associated virus-based vectors in gene therapy (2007) [37]
- Gene therapy: the first two decades and the current state-of-the-art (2007) [154]
- Immune responses to adenovirus and adeno-associated vectors used for gene therapy of brain diseases: the role of immunological synapses in understanding the cell biology of neuroimmune interactions (2007) [117]
- Production of recombinant adeno-associated viral vectors for in vitro and in vivo use (2007) [72]
- Targeting the heart with gene therapy-optimized gene delivery methods (2007) [155]
- The state of the art of adeno-associated virus-based vectors in gene therapy. (2007) [17]

- Virus-mediated gene transfer to induce therapeutic angiogenesis: where do we stand? (2007) [156]
- Viral vectors for gene delivery in tissue engineering (2006) [157]
- Chimeric herpes simplex virus/adeno-associated virus amplicon vectors (2006) [91]
- Genetically modified dendritic cells for cancer immunotherapy (2005) [98]
- Current issues in adeno-associated viral vector production (2005) [158]
- Gene targeting with viral vectors (2005) [159]
- AAV hybrid serotypes: improved vectors for gene delivery (2005) [160]
- Adeno-associated viral vectors for clinical gene transfer studies (2005) [161]
- Recombinant adeno-associated virus vector expressing angiostatin inhibits preretinal neovascularization in adult rats. (2005) [162]

### **Baculoviridae**

- Bioprocessing of baculovirus vectors: a review (2010) [163]
- Recombinant baculovirus as a highly potent vector for gene therapy of human colorectal carcinoma: molecular cloning, expression, and in vitro characterization (2010) [35]
- Secretory expression of porcine interferon-gamma in baculovirus using HBM signal peptide and its inhibition activity on the replication of porcine reproductive and respiratory syndrome virus (2009) [56]

## 8 Referenzen

- [1] Modrow, S., Falke, D., Truyen, U., & Schätzl, H. (2010) *Molekulare Virologie*; 3. Auflage 2010, 734 S.
- [2] Suerth, J. D., Maetzig, T., Galla, M., Baum, C., & Schambach, A. (2010) *Self-inactivating alpharetroviral vectors with a split-packaging design*; J Virol 84, 6626-35.
- [3] Cronin, J., Zhang, X.-Y., & Reiser, J. (2005) *Altering the tropism of lentiviral vectors through pseudotyping*; Curr Gene Ther 5, 387-98.
- [4] Jackson, R. J., Ramsay, A. J., Christensen, C. D., Beaton, S., Hall, D. F., & Ramshaw, I. A. (2001) *Expression of mouse interleukin-4 by a recombinant ectromelia virus suppresses cytolytic lymphocyte responses and overcomes genetic resistance to mousepox*; J Virol 75, 1205-10.
- [5] Nayak, S. & Herzog, R. W. (2010) *Progress and prospects: immune responses to viral vectors*; Gene Ther 17, 295-304.
- [6] Buchholz, C. J., Mühlebach, M. D., & Cichutek, K. (2009) *Lentiviral vectors with measles virus glycoproteins - dream team for gene transfer?*; Trends Biotechnol 27, 259-65.
- [7] Pauwels, K., Gijssbers, R., Toelen, J., Schambach, A., Willard-Gallo, K., Verheust, C., Debyser, Z., & Herman, P. (2009) *State-of-the-art lentiviral vectors for research use: risk assessment and biosafety recommendations*; Curr Gene Ther 9, 459-74.
- [8] Jackson, S., Van Hoven, N., Chen, L.-M., Maines, T. R., Cox, N. J., Katz, J. M., & Donis, R. O. (2009) *Reassortment between avian H5N1 and human H3N2 influenza viruses in ferrets: a public health risk assessment*; J Virol 83, 8131-40.
- [9] Schambach, A., Swaney, W. P., & van der Loo, J. C. M. (2009) *Design and production of retro- and lentiviral vectors for gene expression in hematopoietic cells*; Methods Mol Biol 506, 191-205.
- [10] Todo, T. (2008) *Oncolytic virus therapy using genetically engineered herpes simplex viruses*; Front Biosci 13, 2060-4.
- [11] Wang, Q. Z., Lv, Y. H., Diao, Y., & Xu, R. (2008) *The design of vectors for RNAi delivery system*; Curr Pharm Des 14, 1327-40.
- [12] Dong, B., Silverman, R. H., & Kandel, E. S. (2008) *A natural human retrovirus efficiently complements vectors based on murine leukemia virus*; PLoS One 3, e3144.
- [13] Robert-Guroff, M. (2007) *Replicating and non-replicating viral vectors for vaccine development.*; Curr Opin Biotechnol 18, 546--556.
- [14] He, Y. & Falo, L. D. J. (2007) *Lentivirus as a potent and mechanistically distinct vector for genetic immunization.*; Curr Opin Mol Ther 9, 439--446.
- [15] Cockrell, A. S. & Kafri, T. (2007) *Gene delivery by lentivirus vectors*; Mol Biotechnol 36, 184-204.
- [16] Cuchet, D., Potel, C., Thomas, J., & Epstein, A. L. (2007) *HSV-1 amplicon vectors: a promising and versatile tool for gene delivery*; Expert Opin Biol Ther 7, 975-95.
- [17] Coura, R. d. S. & Nardi, N. B. (2007) *The state of the art of adeno-associated virus-based vectors in gene therapy.*; Virol J 4, 99.
- [18] Schambach, A., Galla, M., Modlich, U., Will, E., Chandra, S., Reeves, L., Colbert, M., Williams, D. A., von Kalle, C., & Baum, C. (2006) *Lentiviral vectors pseudotyped with*

- murine ecotropic envelope: increased biosafety and convenience in preclinical research*; Exp Hematol 34, 588-92.
- [19] Sinn, P. L., Sauter, S. L., & McCray, P. B. J. (2005) *Gene therapy progress and prospects: development of improved lentiviral and retroviral vectors--design, biosafety, and production.*; Gene Ther 12, 1089--1098.
- [20] Pagès, J. C. & Bru, T. (2004) *Toolbox for retrovectorologists*; J Gene Med 6 Suppl 1, S67-82.
- [21] Debyser, Z. (2003) *Biosafety of lentiviral vectors*; Curr Gene Ther 3, 517-25.
- [22] Broeke, A. V. d. & Burny, A. (2003) *Retroviral Vector Biosafety: Lessons from Sheep*; J Biomed Biotechnol 2003, 9-12.
- [23] Ray, N., Whidby, J., Stewart, S., Hooper, J. W., & Bertolotti-Ciarlet, A. (2010) *Study of Andes virus entry and neutralization using a pseudovirion system*; J Virol Methods 163, 416-23.
- [24] Negri, D. R. M., Michelini, Z., & Cara, A. (2010) *Toward integrase defective lentiviral vectors for genetic immunization*; Curr HIV Res 8, 274-81.
- [25] Pincha, M., Sundarasetty, B. S., & Stripecke, R. (2010) *Lentiviral vectors for immunization: an inflammatory field*; Expert Rev Vaccines 9, 309-21.
- [26] Bauer, G., Dao, M. A., Case, S. S., Meyerrose, T., Wirthlin, L., Zhou, P., Wang, X., Herrbrich, P., Arevalo, J., Csik, S., Skelton, D. C., Walker, J., Pepper, K., Kohn, D. B., & Nolte, J. A. (2008) *In vivo biosafety model to assess the risk of adverse events from retroviral and lentiviral vectors*; Mol Ther 16, 1308-15.
- [27] Cervantes-García, D., Ortiz-López, R., Mayek-Pérez, N., & Rojas-Martínez, A. (2008) *Oncolytic virotherapy*; Ann Hepatol 7, 34-45.
- [28] Anderson, J. L. & Hope, T. J. (2005) *Intracellular trafficking of retroviral vectors: obstacles and advances*; Gene Ther 12, 1667-78.
- [29] Papapetrou, E. P., Zoumbos, N. C., & Athanassiadou, A. (2005) *Genetic modification of hematopoietic stem cells with nonviral systems: past progress and future prospects.*; Gene Ther 12 Suppl 1, S118-30.
- [30] Staib, C., Drexler, I., & Sutter, G. (2004) *Construction and isolation of recombinant MVA*; Methods Mol Biol 269, 77-100.
- [31] Cockrell, A. S. & Kafri, T. (2003) *HIV-1 vectors: fulfillment of expectations, further advancements, and still a way to go.*; Curr HIV Res 1, 419--439.
- [32] Sutter, G. & Staib, C. (2003) *Vaccinia vectors as candidate vaccines: the development of modified vaccinia virus Ankara for antigen delivery*; Curr Drug Targets Infect Disord 3, 263-71.
- [33] Trono, D. (2000) *Lentiviral vectors: turning a deadly foe into a therapeutic agent.*; Gene Ther 7, 20--23.
- [34] Smerdou, C. & Liljeström, P. (1999) *Two-helper RNA system for production of recombinant Semliki forest virus particles*; J Virol 73, 1092-8.
- [35] Paul, A., Jardin, B. A., Kulamarva, A., Malhotra, M., Elias, C. B., & Prakash, S. (2010) *Recombinant baculovirus as a highly potent vector for gene therapy of human colorectal carcinoma: molecular cloning, expression, and in vitro characterization*; Mol Biotechnol 45, 129-39.

- [36] Zaiss, A. K. & Muruve, D. A. (2008) *Immunity to adeno-associated virus vectors in animals and humans: a continued challenge*; *Gene Ther* 15, 808-16.
- [37] Coura, R. d. S. & Nardi, N. B. (2007) *The state of the art of adeno-associated virus-based vectors in gene therapy*; *Viro J* 4, 99.
- [38] Michelini, Z., Negri, D., & Cara, A. (2010) *Integrase defective, nonintegrating lentiviral vectors*; *Methods Mol Biol* 614, 101-10.
- [39] Nordling, D., Kaiser, A., & Reeves, L. (2009) *Release testing of retroviral vectors and gene-modified cells*; *Methods Mol Biol* 506, 265-79.
- [40] Wilson, C. A. & Cichutek, K. (2009) *The US and EU regulatory perspectives on the clinical use of hematopoietic stem/progenitor cells genetically modified ex vivo by retroviral vectors*; *Methods Mol Biol* 506, 477-88.
- [41] Sastry, L. & Cornetta, K. (2009) *Detection of replication competent retrovirus and lentivirus*; *Methods Mol Biol* 506, 243-63.
- [42] Lyon, A. R., Sato, M., Hajjar, R. J., Samulski, R. J., & Harding, S. E. (2008) *Gene therapy: targeting the myocardium.*; *Heart* 94, 89--99.
- [43] Schenk-Braat, E. A. M., van Mierlo, M. M. K. B., Wagemaker, G., Bangma, C. H., & Kaptein, L. C. M. (2007) *An inventory of shedding data from clinical gene therapy trials.*; *J Gene Med* 9, 910--921.
- [44] Snyder, B. R., Boulis, N. M., & Federici, T. (2010) *Viral vector-mediated gene transfer for CNS disease*; *Expert Opin Biol Ther* 10, 381-94.
- [45] Papale, A., Cerovic, M., & Brambilla, R. (2009) *Viral vector approaches to modify gene expression in the brain*; *J Neurosci Methods* 185, 1-14.
- [46] Pluta, K. & Kacprzak, M. M. (2009) *Use of HIV as a gene transfer vector*; *Acta Biochim Pol* 56, 531-95.
- [47] Nair, V. (2008) *Retrovirus-induced oncogenesis and safety of retroviral vectors*; *Curr Opin Mol Ther* 10, 431-8.
- [48] Li, Z.-J. & Wang, R.-z. (2008) *rAAV vector-mediated gene therapy for experimental ischemic stroke.*; *Neurol India* 56, 116--121.
- [49] Tey, S.-K. & Brenner, M. K. (2007) *The continuing contribution of gene marking to cell and gene therapy.*; *Mol Ther* 15, 666--676.
- [50] Wang, C.-X., Lu, Y.-Q., Qi, P., Chen, L.-H., & Han, J.-X. (2010) *Efficient inhibition of hepatitis B virus replication by hepatitis delta virus ribozymes delivered by targeting retrovirus*; *Viro J* 7, 61.
- [51] Liu, W., Li, Z.-D., Tang, F., Wei, M.-T., Tong, Y.-G., Zhang, L., Xin, Z.-T., Ma, M.-J., Zhang, X.-A., Liu, L.-J., Zhan, L., He, C., Yang, H., Boucher, C. A., Richardus, J. H., & Cao, W.-C. (2010) *Mixed infections of pandemic H1N1 and seasonal H3N2 viruses in 1 outbreak*; *Clin Infect Dis* 50, 1359-65.
- [52] Chang, G., Xu, S., Watanabe, M., Jayakar, H. R., Whitt, M. A., & Gingrich, J. R. (2010) *Enhanced oncolytic activity of vesicular stomatitis virus encoding SV5-F protein against prostate cancer*; *J Urol* 183, 1611-8.
- [53] Tang, Y., Cummins, J., Huard, J., & Wang, B. (2010) *AAV-directed muscular dystrophy gene therapy*; *Expert Opin Biol Ther* 10, 395-408.

- [54] Vannucci, L., Chiappesi, F., di Martino, F., Caligo, M. A., Bevilacqua, G., & Pistello, M. (2010) *Feline immunodeficiency virus vector as a tool for preventative strategies against human breast cancer*; *Vet Immunol Immunopathol* 134, 132-7.
- [55] Kornum, B. R., Stott, S. R. W., Mattsson, B., Wisman, L., Ettrup, A., Hermening, S., Knudsen, G. M., & Kirik, D. (2010) *Adeno-associated viral vector serotypes 1 and 5 targeted to the neonatal rat and pig striatum induce widespread transgene expression in the forebrain*; *Exp Neurol* 222, 70-85.
- [56] Wang, Y.-B., Wang, Z.-Y., Chen, H.-Y., Cui, B.-A., Wang, Y.-B., Zhang, H.-Y., & Wang, R. (2009) *Secretory expression of porcine interferon-gamma in baculovirus using HBM signal peptide and its inhibition activity on the replication of porcine reproductive and respiratory syndrome virus*; *Vet Immunol Immunopathol* 132, 314-7.
- [57] Marconi, P., Argnani, R., Epstein, A. L., & Manservigi, R. (2009) *HSV as a vector in vaccine development and gene therapy*; *Adv Exp Med Biol* 655, 118-44.
- [58] Gonzalez, M. C., Kostrzak, A., Guetard, D., Pniewski, T., & Sala, M. (2009) *HIV-1 derived peptides fused to HBsAg affect its immunogenicity*; *Virus Res* 146, 107-14.
- [59] Clément, N., Knop, D. R., & Byrne, B. J. (2009) *Large-scale adeno-associated viral vector production using a herpesvirus-based system enables manufacturing for clinical studies*; *Hum Gene Ther* 20, 796-806.
- [60] Romano, G., Marino, I. R., Pentimalli, F., Adamo, V., & Giordano, A. (2009) *Insertional mutagenesis and development of malignancies induced by integrating gene delivery systems: implications for the design of safer gene-based interventions in patients*; *Drug News Perspect* 22, 185-96.
- [61] Roy, P. (2008) *Bluetongue virus: dissection of the polymerase complex*; *J Gen Virol* 89, 1789-804.
- [62] Kamrud, K. I., Alterson, K. D., Andrews, C., Copp, L. O., Lewis, W. C., Hubby, B., Patel, D., Rayner, J. O., Talarico, T., & Smith, J. F. (2008) *Analysis of Venezuelan equine encephalitis replicon particles packaged in different coats*; *PLoS One* 3, e2709.
- [63] Reap, E. A., Morris, J., Dryga, S. A., Maughan, M., Talarico, T., Esch, R. E., Negri, S., Burnett, B., Graham, A., Olmsted, R. A., & Chulay, J. D. (2007) *Development and preclinical evaluation of an alphavirus replicon particle vaccine for cytomegalovirus*; *Vaccine* 25, 7441-9.
- [64] Ndjomou, J., Liu, Y., O'Malley, J., Ericsson, M., & He, J. J. (2007) *Development and characterization of a recombinant cDNA-based hepatitis C virus system*; *Biochem Biophys Res Commun* 359, 57-62.
- [65] Schmidlin, L., Link, D., Mutterer, J., Guillely, H., & Gilmer, D. (2005) *Use of a Beet necrotic yellow vein virus RNA-5-derived replicon as a new tool for gene expression*; *J Gen Virol* 86, 463-7.
- [66] Kawana-Tachikawa, A., Tomizawa, M., Nunoya, J.-I., Shioda, T., Kato, A., Nakayama, E. E., Nakamura, T., Nagai, Y., & Iwamoto, A. (2002) *An efficient and versatile mammalian viral vector system for major histocompatibility complex class I/peptide complexes.*; *J Virol* 76, 11982--11988.
- [67] Tremblay, A., Beauchemin, C., Séguin, A., & Laliberté, J.-F. (2007) *Reactivation of an integrated disabled viral vector using a Cre-loxP recombination system in Arabidopsis thaliana*; *Transgenic Res* 16, 213-22.

- [68] Schickli, J. H., Flandorfer, A., Nakaya, T., Martinez-Sobrido, L., García-Sastre, A., & Palese, P. (2001) *Plasmid-only rescue of influenza A virus vaccine candidates*; *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 356, 1965-73.
- [69] Logan, G. J., Wang, L., Zheng, M., Coppel, R. L., & Alexander, I. E. (2010) *Antigen fusion with C3d3 augments or inhibits humoral immunity to AAV genetic vaccines in a transgene-dependent manner*; *Immunol Cell Biol* 88, 228-32.
- [70] Bowman, J. J., Orlando, J. S., Davido, D. J., Kushnir, A. S., & Schaffer, P. A. (2009) *Transient expression of herpes simplex virus type 1 ICP22 represses viral promoter activity and complements the replication of an ICP22 null virus*; *J Virol* 83, 8733-43.
- [71] Bastone, P., Romen, F., Liu, W., Wirtz, R., Koch, U., Josephson, N., Langbein, S., & Löchelt, M. (2007) *Construction and characterization of efficient, stable and safe replication-deficient foamy virus vectors*; *Gene Ther* 14, 613-20.
- [72] Choi, V. W., Asokan, A., Haberman, R. A., & Samulski, R. J. (2007) *Production of recombinant adeno-associated viral vectors for in vitro and in vivo use*; *Curr Protoc Mol Biol* Chapter 16, Unit 16.25.
- [73] Hillgenberg, M., Hofmann, C., Stadler, H., & Löser, P. (2006) *High-efficiency system for the construction of adenovirus vectors and its application to the generation of representative adenovirus-based cDNA expression libraries*; *J Virol* 80, 5435-50.
- [74] Choi, Y.-J., Yun, S.-I., Kang, S.-Y., & Lee, Y.-M. (2006) *Identification of 5' and 3' cis-acting elements of the porcine reproductive and respiratory syndrome virus: acquisition of novel 5' AU-rich sequences restored replication of a 5'-proximal 7-nucleotide deletion mutant*; *J Virol* 80, 723-36.
- [75] Burton, E. A., Fink, D. J., & Glorioso, J. C. (2005) *Replication-defective genomic HSV gene therapy vectors: design, production and CNS applications*; *Curr Opin Mol Ther* 7, 326-36.
- [76] Teschemacher, A. G., Wang, S., Lonergan, T., Duale, H., Waki, H., Paton, J. F. R., & Kasparov, S. (2005) *Targeting specific neuronal populations using adeno- and lentiviral vectors: applications for imaging and studies of cell function*; *Exp Physiol* 90, 61-9.
- [77] Copreni, E., Penzo, M., Carrabino, S., & Conese, M. (2004) *Lentivirus-mediated gene transfer to the respiratory epithelium: a promising approach to gene therapy of cystic fibrosis.*; *Gene Ther* 11 Suppl 1, S67-75.
- [78] Matsuno, K., Kishida, N., Usami, K., Igarashi, M., Yoshida, R., Nakayama, E., Shimojima, M., Feldmann, H., Irimura, T., Kawaoka, Y., & Takada, A. (2010) *Different potential of C-type lectin-mediated entry between Marburg virus strains*; *J Virol* 84, 5140-7.
- [79] Mello, A. F. S., Clark, A. J., & Perry, K. L. (2010) *Capsid protein of cowpea chlorotic mottle virus is a determinant for vector transmission by a beetle*; *J Gen Virol* 91, 545-51.
- [80] Kung, S. K. P. (2010) *Introduction of shRNAs into primary NK cells with lentivirus*; *Methods Mol Biol* 612, 233-47.
- [81] Lei, Y., Joo, K.-I., Zarzar, J., Wong, C., & Wang, P. (2010) *Targeting lentiviral vector to specific cell types through surface displayed single chain antibody and fusogenic molecule*; *Virol J* 7, 35.
- [82] Koerber, J. T., Klimczak, R., Jang, J.-H., Dalkara, D., Flannery, J. G., & Schaffer, D. V. (2009) *Molecular evolution of adeno-associated virus for enhanced glial gene delivery*; *Mol Ther* 17, 2088-95.

- [83] Mosier, D. E. (2009) *How HIV changes its tropism: evolution and adaptation?*; *Curr Opin HIV AIDS* 4, 125-30.
- [84] Del Vecchio, C., Calistri, A., Lombardi, G., Celegato, M., Biasolo, M. A., Palù, G., & Parolin, C. (2009) *Analysis of human immunodeficiency virus type 1 vector cis- and trans-acting elements production by means of Semliki Forest virus*; *Gene Ther* 16, 279-90.
- [85] Metzner, C., Salmons, B., Günzburg, W. H., & Dangerfield, J. A. (2008) *Rafts, anchors and viruses--a role for glycosylphosphatidylinositol anchored proteins in the modification of enveloped viruses and viral vectors*; *Virology* 382, 125-31.
- [86] Hourieux, C., Ait-Goughoulte, M., Patient, R., Fouquenot, D., Arcanger-Doudet, F., Brand, D., Martin, A., & Roingear, P. (2007) *Core protein domains involved in hepatitis C virus-like particle assembly and budding at the endoplasmic reticulum membrane*; *Cell Microbiol* 9, 1014-27.
- [87] Métails, J.-Y., Topp, S., Doty, R. T., Borate, B., Nguyen, A.-D., Wolfsberg, T. G., Abkowitz, J. L., & Dunbar, C. E. (2010) *Feline leukemia virus integrase and capsid packaging functions do not change the insertion profile of standard Moloney retroviral vectors*; *Gene Ther* , .
- [88] Chang, Y., Zheng, H., Shang, Y., Jin, Y., Wang, G., Shen, X., & Liu, X. (2009) *Recovery of infectious foot-and-mouth disease virus from full-length genomic cDNA clones using an RNA polymerase I system*; *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 41, 998-1007.
- [89] Vink, C. A., Gaspar, H. B., Gabriel, R., Schmidt, M., Mclvor, R. S., Thrasher, A. J., & Qasim, W. (2009) *Sleeping beauty transposition from nonintegrating lentivirus*; *Mol Ther* 17, 1197-204.
- [90] Greer, C. E., Zhou, F., Goodsell, A., Legg, H. S., Tang, Z., zur Megede, J., Uematsu, Y., Polo, J. M., & Vajdy, M. (2007) *Long-term protection in hamsters against human parainfluenza virus type 3 following mucosal or combinations of mucosal and systemic immunizations with chimeric alphavirus-based replicon particles*; *Scand J Immunol* 66, 645-53.
- [91] Glauser, D. L., Ackermann, M., Saydam, O., & Fraefel, C. (2006) *Chimeric herpes simplex virus/adenovirus-associated virus amplicon vectors*; *Curr Gene Ther* 6, 315-24.
- [92] Qian, C., Liu, X. Y., & Prieto, J. (2006) *Therapy of cancer by cytokines mediated by gene therapy approach*; *Cell Res* 16, 182-8.
- [93] Epstein, A. L. & Manservigi, R. (2004) *Herpesvirus/retrovirus chimeric vectors*; *Curr Gene Ther* 4, 409-16.
- [94] Zhang, Q., Li, Y., Shi, Y., & Zhang, Y. (2008) *HVJ envelope vector, a versatile delivery system: its development, application, and perspectives*; *Biochem Biophys Res Commun* 373, 345-9.
- [95] Maisnier-Patin, K., Crabé, S., Breton, G., Dupuy, F. P., Yassine-Diab, B., & Sékaly, R.-P. (2007) *[mRNA-transfected dendritic cells: a promising strategy in immunotherapy]*; *Med Sci (Paris)* 23, 279-84.
- [96] Santos, K., Duke, C. M. P., & Dewhurst, S. (2006) *Amplicons as vaccine vectors*; *Curr Gene Ther* 6, 383-92.
- [97] Riezebos-Brilman, A., de Mare, A., Bungener, L., Huckriede, A., Wilschut, J., & Daemen, T. (2006) *Recombinant alphaviruses as vectors for anti-tumour and anti-microbial immunotherapy*; *J Clin Virol* 35, 233-43.



- [98] Ribas, A. (2005) *Genetically modified dendritic cells for cancer immunotherapy*; *Curr Gene Ther* 5, 619-28.
- [99] Moran, T. P., Collier, M., McKinnon, K. P., Davis, N. L., Johnston, R. E., & Serody, J. S. (2005) *A novel viral system for generating antigen-specific T cells*; *J Immunol* 175, 3431-8.
- [100] Lin, C.-T., Hung, C.-F., Juang, J., He, L., Lin, K.-Y., Kim, T. W., & Wu, T.-C. (2003) *Boosting with recombinant vaccinia increases HPV-16 E7-Specific T cell precursor frequencies and antitumor effects of HPV-16 E7-expressing Sindbis virus replicon particles*; *Mol Ther* 8, 559-66.
- [101] Ferguson, S. D., Ahmed, A. U., Thaci, B., Mercer, R. W., & Lesniak, M. S. (2010) *Crossing the boundaries: stem cells and gene therapy*; *Discov Med* 9, 192-6.
- [102] Ishida, D., Nawa, A., Tanino, T., Goshima, F., Luo, C. H., Iwaki, M., Kajiyama, H., Shibata, K., Yamamoto, E., Ino, K., Tsurumi, T., Nishiyama, Y., & Kikkawa, F. (2010) *Enhanced cytotoxicity with a novel system combining the paclitaxel-2'-ethylcarbonate prodrug and an HSV amplicon with an attenuated replication-competent virus, HF10 as a helper virus*; *Cancer Lett* 288, 17-27.
- [103] Watanabe, D. (2010) *Medical application of herpes simplex virus*; *J Dermatol Sci* 57, 75-82.
- [104] Imamura, Y., Ishikawa, S., Sato, N., Karashima, R., Hirashima, K., Hiyoshi, Y., Nagai, Y., Koga, Y., Hayashi, N., Watanabe, M., Yamada, G., & Baba, H. (2010) *Adenoviral oncolytic suicide gene therapy for a peritoneal dissemination model of gastric cancer in mice*; *Ann Surg Oncol* 17, 643-52.
- [105] Liu, H.-Y., Han, B.-J., Zhong, Y.-X., & Lu, Z.-Z. (2009) *A three-plasmid system for construction of armed oncolytic adenovirus*; *J Virol Methods* 162, 8-13.
- [106] Tai, C.-K. & Kasahara, N. (2008) *Replication-competent retrovirus vectors for cancer gene therapy*; *Front Biosci* 13, 3083-95.
- [107] Yang, S., Guo, Z. S., O'Malley, M. E., Yin, X., Zeh, H. J., & Bartlett, D. L. (2007) *A new recombinant vaccinia with targeted deletion of three viral genes: its safety and efficacy as an oncolytic virus*; *Gene Ther* 14, 638-47.
- [108] Zhao, H.-C., Zhang, Q., Yang, Y., Lu, M.-Q., Li, H., Xu, C., & Chen, G.-H. (2007) *p53-expressing conditionally replicative adenovirus CNHK500-p53 against hepatocellular carcinoma in vitro*; *World J Gastroenterol* 13, 683-691.
- [109] Kim, E.-S., Yang, S.-W., Hong, D.-K., Kim, W.-T., Kim, H.-G., & Lee, S.-K. (2010) *Cell-penetrating DNA-binding protein as a safe and efficient naked DNA delivery carrier in vitro and in vivo*; *Biochem Biophys Res Commun* 392, 9-15.
- [110] Draper, S. J. & Heeney, J. L. (2010) *Viruses as vaccine vectors for infectious diseases and cancer*; *Nat Rev Microbiol* 8, 62-73.
- [111] Wanisch, K. & Yáñez-Muñoz, R. J. (2009) *Integration-deficient lentiviral vectors: a slow coming of age*; *Mol Ther* 17, 1316-32.
- [112] Yamamoto, A., Kormann, M., Rosenecker, J., & Rudolph, C. (2009) *Current prospects for mRNA gene delivery*; *Eur J Pharm Biopharm* 71, 484-9.
- [113] Bertelmann, E. (2009) *Genetic manipulation of corneal endothelial cells: transfection and viral transduction*; *Methods Mol Biol* 467, 229-39.
- [114] Abdulhaqq, S. A. & Weiner, D. B. (2008) *DNA vaccines: developing new strategies to enhance immune responses*; *Immunol Res* 42, 219-32.

- [115] Schaffer, D. V., Koerber, J. T., & Lim, K.-i. (2008) *Molecular engineering of viral gene delivery vehicles*; *Annu Rev Biomed Eng* 10, 169-94.
- [116] Hubby, B., Talarico, T., Maughan, M., Reap, E. A., Berglund, P., Kamrud, K. I., Copp, L., Lewis, W., Cecil, C., Norberg, P., Wagner, J., Watson, A., Negri, S., Burnett, B. K., Graham, A., Smith, J. F., & Chulay, J. D. (2007) *Development and preclinical evaluation of an alphavirus replicon vaccine for influenza*; *Vaccine* 25, 8180-9.
- [117] Lowenstein, P. R., Mandel, R. J., Xiong, W.-D., Kroeger, K., & Castro, M. G. (2007) *Immune responses to adenovirus and adeno-associated vectors used for gene therapy of brain diseases: the role of immunological synapses in understanding the cell biology of neuroimmune interactions*; *Curr Gene Ther* 7, 347-60.
- [118] Reap, E. A., Dryga, S. A., Morris, J., Rivers, B., Norberg, P. K., Olmsted, R. A., & Chulay, J. D. (2007) *Cellular and humoral immune responses to alphavirus replicon vaccines expressing cytomegalovirus pp65, IE1, and gB proteins*; *Clin Vaccine Immunol* 14, 748-55.
- [119] Barouch, D. H. (2006) *Rational design of gene-based vaccines*; *J Pathol* 208, 283-9.
- [120] de Silva, S., Mastrangelo, M. A., Lotta, Jr, L. T., Burris, C. A., Federoff, H. J., & Bowers, W. J. (2010) *Extending the transposable payload limit of Sleeping Beauty (SB) using the Herpes Simplex Virus (HSV)/SB amplicon-vector platform*; *Gene Ther* 17, 424-31.
- [121] Du, L., Gao, R., & Forster, A. C. (2009) *Engineering multigene expression in vitro and in vivo with small terminators for T7 RNA polymerase*; *Biotechnol Bioeng* 104, 1189-96.
- [122] Spadaccini, A., Virnik, K., Ni, Y., Prutzman, K., & Berkower, I. (2009) *Stable expression of a foreign protein by a replication-competent rubella viral vector*; *Vaccine* 28, 1181-1187.
- [123] Zhang, X., Edwards, J. P., & Mosser, D. M. (2009) *The expression of exogenous genes in macrophages: obstacles and opportunities*; *Methods Mol Biol* 531, 123-43.
- [124] Alici, E., Sutlu, T., & Sirac Dilber, M. (2009) *Retroviral gene transfer into primary human natural killer cells*; *Methods Mol Biol* 506, 127-37.
- [125] Lufino, M. M. P., Edser, P. A. H., & Wade-Martins, R. (2008) *Advances in high-capacity extrachromosomal vector technology: episomal maintenance, vector delivery, and transgene expression*; *Mol Ther* 16, 1525-38.
- [126] Hoenninger, V. M., Rouha, H., Orlinger, K. K., Miorin, L., Marcello, A., Kofler, R. M., & Mandl, C. W. (2008) *Analysis of the effects of alterations in the tick-borne encephalitis virus 3'-noncoding region on translation and RNA replication using reporter replicons*; *Virology* 377, 419-30.
- [127] Geiss, B. J., Shimonkevitz, L. H., Sackal, C. I., & Olson, K. E. (2007) *Recombination-ready Sindbis replicon expression vectors for transgene expression*; *Virology* 367, 112.
- [128] Ren, C., Zhao, M., Yang, X., Li, D., Jiang, X., Wang, L., Shan, W., Yang, H., Zhou, L., Zhou, W., & Zhang, H. (2006) *Establishment and applications of epstein-barr virus-based episomal vectors in human embryonic stem cells*; *Stem Cells* 24, 1338-47.
- [129] Neve, R. L., Neve, K. A., Nestler, E. J., & Carlezon, Jr, W. A. (2005) *Use of herpes virus amplicon vectors to study brain disorders*; *Biotechniques* 39, 381-91.
- [130] ter Brake, O., Westerink, J.-T., & Berkhout, B. (2010) *Lentiviral vector engineering for anti-HIV RNAi gene therapy*; *Methods Mol Biol* 614, 201-13.

- [131] Ehlert, E. M., Eggers, R., Niclou, S. P., & Verhaagen, J. (2010) *Cellular toxicity following application of adeno-associated viral vector-mediated RNA interference in the nervous system*; BMC Neurosci 11, 20.
- [132] Wang, X. & McManus, M. (2009) *Lentivirus production*; J Vis Exp , .
- [133] Kim, J.-Y., Chung, S.-K., Hwang, H.-Y., Kim, H., Kim, J.-H., Nam, J.-H., & Park, S. I. (2007) *Expression of short hairpin RNAs against the coxsackievirus B3 exerts potential antiviral effects in Cos-7 cells and in mice.*; Virus Res 125, 9--13.
- [134] Qasim, W., Vink, C. A., & Thrasher, A. J. (2010) *Hybrid lentiviral vectors*; Mol Ther 18, 1263-7.
- [135] Romano, G., Marino, I. R., Pentimalli, F., Adamo, V., & Giordano, A. (2009) *Insertional mutagenesis and development of malignancies induced by integrating gene delivery systems: implications for the design of safer gene-based interventions in patients.*; Drug News Perspect 22, 185--196.
- [136] Haviernik, P. & Bunting, K. D. (2004) *Safety concerns related to hematopoietic stem cell gene transfer using retroviral vectors.*; Curr Gene Ther 4, 263--276.
- [137] Schmidt, M., Schwarzwaelder, K., Bartholomae, C. C., Glimm, H., & von Kalle, C. (2009) *Detection of retroviral integration sites by linear amplification-mediated PCR and tracking of individual integration clones in different samples*; Methods Mol Biol 506, 363-72.
- [138] Yi, Y., Hahm, S. H., & Lee, K. H. (2005) *Retroviral gene therapy: safety issues and possible solutions.*; Curr Gene Ther 5, 25--35.
- [139] Cornils, K., Lange, C., Schambach, A., Brugman, M. H., Nowak, R., Lioznov, M., Baum, C., & Fehse, B. (2009) *Stem cell marking with promotor-deprived self-inactivating retroviral vectors does not lead to induced clonal imbalance*; Mol Ther 17, 131-43.
- [140] Neu, M., Fischer, D., & Kissel, T. (2005) *Recent advances in rational gene transfer vector design based on poly(ethylene imine) and its derivatives*; J Gene Med 7, 992-1009.
- [141] Kraunus, J., Schaumann, D. H. S., Meyer, J., Modlich, U., Fehse, B., Brandenburg, G., von Laer, D., Klump, H., Schambach, A., Bohne, J., & Baum, C. (2004) *Self-inactivating retroviral vectors with improved RNA processing*; Gene Ther 11, 1568-78.
- [142] Epstein, A. L. (2009) *HSV-1-derived amplicon vectors: recent technological improvements and remaining difficulties--a review*; Mem Inst Oswaldo Cruz 104, 399-410.
- [143] Tsitoura, E., Georgopoulou, U., & Mavromara, P. (2006) *HSV-1 based amplicon vectors as an alternative system for the expression of functional HCV proteins*; Curr Gene Ther 6, 393-8.
- [144] Wang, Y. (2006) *HSV-1 amplicon vectors are an efficient gene transfer system for skeletal muscle cells*; Curr Gene Ther 6, 371-81.
- [145] Epstein, A. L. (2005) *HSV-1-based amplicon vectors: design and applications*; Gene Ther 12 Suppl 1, S154-8.
- [146] Lombardi, V. C., Ruscetti, F. W., Das Gupta, J., Pfof, M. A., Hagen, K. S., Peterson, D. L., Ruscetti, S. K., Bagni, R. K., Petrow-Sadowski, C., Gold, B., Dean, M., Silverman, R. H., & Mikovits, J. A. (2009) *Detection of an infectious retrovirus, XMRV, in blood cells of patients with chronic fatigue syndrome*; Science 326, 585-9.
- [147] Coffin, J. M. & Stoye, J. P. (2009) *Virology. A new virus for old diseases?*; Science 326, 530-1.

- [148] Eriksson, K. K., Makia, D., & Thiel, V. (2008) *Generation of recombinant coronaviruses using vaccinia virus as the cloning vector and stable cell lines containing coronaviral replicon RNAs*; *Methods Mol Biol* 454, 237-54.
- [149] Yi, Y., Singh, A., Cutilli, J., & Collman, R. G. (2004) *Use of dual recombinant vaccinia virus vectors to assay viral glycoprotein-mediated fusion with transfection-resistant primary cell targets*; *Methods Mol Biol* 269, 333-46.
- [150] Björklund, T., Carlsson, T., Cederfjäll, E. A., Carta, M., & Kirik, D. (2010) *Optimized adeno-associated viral vector-mediated striatal DOPA delivery restores sensorimotor function and prevents dyskinesias in a model of advanced Parkinson's disease*; *Brain* 133, 496-511.
- [151] Terzi, D. & Zachariou, V. (2008) *Adeno-associated virus-mediated gene delivery approaches for the treatment of CNS disorders*; *Biotechnol J* 3, 1555-63.
- [152] Honaramooz, A., Megee, S., Zeng, W., Destrepes, M. M., Overton, S. A., Luo, J., Galantino-Homer, H., Modelski, M., Chen, F., Blash, S., Melican, D. T., Gavin, W. G., Ayres, S., Yang, F., Wang, P. J., Echelard, Y., & Dobrinski, I. (2008) *Adeno-associated virus (AAV)-mediated transduction of male germ line stem cells results in transgene transmission after germ cell transplantation*; *FASEB J* 22, 374-82.
- [153] Nakasato, M., Nonomura, Y., Miyasaka, N., & Kohsaka, H. (2008) *The gene delivery system for rheumatoid synovium.*; *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 31, 17--22.
- [154] Flotte, T. R. (2007) *Gene therapy: the first two decades and the current state-of-the-art*; *J Cell Physiol* 213, 301-5.
- [155] Müller, O. J., Katus, H. A., & Bekeredjian, R. (2007) *Targeting the heart with gene therapy-optimized gene delivery methods*; *Cardiovasc Res* 73, 453-62.
- [156] Giacca, M. (2007) *Virus-mediated gene transfer to induce therapeutic angiogenesis: where do we stand?*; *Int J Nanomedicine* 2, 527-40.
- [157] Zhang, X. & Godbey, W. T. (2006) *Viral vectors for gene delivery in tissue engineering*; *Adv Drug Deliv Rev* 58, 515-34.
- [158] Merten, O.-W., Gény-Fiamma, C., & Douar, A. M. (2005) *Current issues in adeno-associated viral vector production*; *Gene Ther* 12 Suppl 1, S51-61.
- [159] Hendrie, P. C. & Russell, D. W. (2005) *Gene targeting with viral vectors*; *Mol Ther* 12, 9-17.
- [160] Choi, V. W., McCarty, D. M., & Samulski, R. J. (2005) *AAV hybrid serotypes: improved vectors for gene delivery*; *Curr Gene Ther* 5, 299-310.
- [161] Snyder, R. O. & Francis, J. (2005) *Adeno-associated viral vectors for clinical gene transfer studies*; *Curr Gene Ther* 5, 311-21.
- [162] Lai, C.-C., Wu, W.-C., Chen, S.-L., Sun, M.-H., Xiao, X., Ma, L., Lin, K.-K., & Tsao, Y.-P. (2005) *Recombinant adeno-associated virus vector expressing angiostatin inhibits preretinal neovascularization in adult rats.*; *Ophthalmic Res* 37, 50--56.
- [163] Aucoin, M. G., Mena, J. A., & Kamen, A. A. (2010) *Bioprocessing of baculovirus vectors: a review*; *Curr Gene Ther* 10, 174-86.