

**Stellungnahme der ZKBS zur Einstufung gentechnischer Arbeiten,
bei denen Nukleinsäureabschnitte mit immunmodulierendem Potenzial
in das Genom replikationskompetenter Mikroorganismen inseriert werden**

Einleitung

Das Gefährdungspotenzial replikationskompetenter Mikroorganismen (z. B. Viren oder Bakterien) kann durch das Einbringen subgenomischer Nukleinsäureabschnitte, welche in der Lage sind das Immunsystem zu modulieren, entscheidend verändert werden. Kodiert das eingebrachte Transgen einen stimulierenden Immunmodulator, kann dies die Verweildauer des rekombinanten Mikroorganismus im Zielorganismus und ggf. die Pathogenität verringern. Allerdings könnten dadurch aber auch pathogene Entzündungsreaktionen verstärkt werden. Andererseits kann ein Immunsuppressor als Transgen die Überlebensrate und die Pathogenität des Mikroorganismus erhöhen. Die Veränderung des Gefährdungspotenzials kann allerdings nicht für jeden eingebrachten Immunmodulator pauschal vorausgesagt werden, sondern muss im Kontext der jeweiligen Pathogenitätsmechanismen der Empfängerorganismen und der spezifischen Wirkung des Transgens bestimmt werden.

Die übertragenen Transgene können für verschiedene Arten immunmodulierender Proteine oder nicht-kodierender Nukleinsäuren kodieren, die im Folgenden vorgestellt werden:

Zytokine

Zytokine regulieren vor allem die Proliferation und Differenzierung ihrer Zielzellen. Zu ihnen zählen Interferone, Interleukine, koloniestimulierende Faktoren, Tumornekrosefaktoren und Chemokine. Gegenwärtig ist eine große Anzahl dieser immunmodulierenden Proteine bekannt [1].

Zytokine haben häufig eine stimulierende Wirkung auf das Immunsystem, wie z. B. das Interleukin-2 (IL-2), welches Lymphozyten aktiviert [2]. Es gibt jedoch auch Zytokine mit immunsupprimierender Wirkung, wie z. B. das anti-inflammatorische IL-10, welches die T-Zell-Proliferation und die Bildung anderer Zytokine hemmt [3]. Überdies wirken manche Zytokine wie z. B. IL-6 auch pleiotrop, d. h. ein solches Zytokin kann in Abhängigkeit von der Zielzelle unterschiedliche, teils sogar gegenläufige Auswirkungen auf verschiedene Prozesse des Immunsystems haben [4–6]. So wirkt IL-6 stimulierend auf die Aktivierung, die Vermehrung und die Differenzierung von T-Zellen (pro-inflammatorisch) aber es unterdrückt auf der anderen Seite auch die Bildung von IL-1 und TNF (anti-inflammatorisch) [6].

¹ ehemaliges Aktenzeichen: 6790-03-05

Darüber hinaus ist für die Auswirkung entscheidend, in welchem Kontext ein Zytokin exprimiert wird. So kann die Verabreichung von Tumorzellen, die das Gen *il-4* exprimieren, eine systemische T-Zell-abhängige Immunantwort gegen die Tumorzellen hervorrufen [7]. Im Rahmen einer Studie von Jackson *et al.* wurde jedoch festgestellt, dass IL-4 die zelluläre Immunantwort gegen das *Orthopoxvirus ectromelia* (früher Ectromelia virus, ECTV) entscheidend unterdrücken kann [8]. Nach Infektion von Mäusen mit einem rekombinanten, replikationskompetenten ECTV, in dessen Genom das murine *il-4*-Gen inseriert worden war, wurde eine bestehende Immunität unterlaufen [8]. Die mit diesem rekombinanten ECTV infizierten Mäuse verstarben, während Mäuse, die mit einem entsprechenden Kontrollvirus infiziert wurden, die Infektion überlebten. Durch die Insertion des murinen *il-4*-Gens erhöhte sich das Gefährdungspotenzial von ECTV somit deutlich.

Ein weiteres Beispiel für eine Erhöhung des Gefährdungspotenzials ist die Infektion von Mäusen mit einem eigentlich attenuierten *Lyssavirus rabies*-Stamm, in dessen Genom das Gen für das Chemokin IP-10 (CXCL10) integriert worden war. Dies führte zu starker Gewichtsabnahme, neurologischen Ausfällen und zum Tod von drei von zehn der Versuchstiere, während die Infektion mit dem Ausgangsstamm nur zu geringen Gewichtsverlusten und vorübergehenden Symptomen wie gesträubtem Fell bei einem von zehn Versuchstieren führte [9].

Antikörper und Antikörperfragmente

Antikörper sind integrale Bestandteile der adaptiven Immunantwort und wirken an verschiedenen Prozessen mit. So binden sie spezifisch die Epitope von Antigenen und blockieren diese (Neutralisierung), markieren Erreger zur Eliminierung durch Phagozyten (Opsonierung) und aktivieren das Komplementsystem sowie Immunzellen wie Natürliche Killerzellen (zelluläre Zytotoxizität). Rekombinant exprimierte Antikörper können, abhängig von den Ansprüchen an ihre Funktion oder ihren Aufbau, neben vollständigen Antikörpern auch Antikörperfragmente wie Fab-Fragmente, variable Einzelkettenfragmente (*single chain variable fragment*, scFv), Einzelkettenantikörper (Nanobodies) oder davon abgeleitete Fragmente wie *monobodies* oder *bispecific T-cell-engagers* (BiTEs) umfassen. Inwieweit die kodierten Genprodukte das Immunsystem modulieren können, hängt dabei von ihrer Zielerkennungsstruktur ab. Sollen die Antikörper oder deren Fragmente bestimmte Epitope (z. B. bei exprimierten Tumorantigenen) binden, handelt es sich nicht pauschal um eine Immunmodulierung, da dies eine natürliche Funktion des Immunsystems darstellt. Sind die Antikörper(fragmente) allerdings gegen regulatorische oder funktionelle Komponenten des Immunsystems gerichtet und haben das Ziel, diese zu blockieren oder zu inhibieren, ist von einer immunmodulatorischen Wirkung auszugehen. So bestehen z. B. BiTEs aus zwei scFv-Fragmenten, welche untereinander mit einer Peptidbrücke verbunden sind. Ein Fragment ist spezifisch für ein Antigen, während das zweite Fragment spezifische Oberflächenmoleküle von T-Zellen, wie den T-Zell-Rezeptor, bindet. In der Folge werden T-Zelle und Antigen-präsentierende Zelle in räumliche Nähe zueinander gebracht und eine T-Zell-vermittelte Immunreaktion ausgelöst [10]. So bindet z. B. der in der Europäischen Union (EU) als Blnicyto® zur Behandlung der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) zugelassene BiTE Blinatumomab das Oberflächenmolekül *cluster of differentiation 19* (CD19) auf B-Zellen und gleichzeitig CD3 auf T-Zellen [11]. Weitere Ziele können auch Immuncheckpoints oder deren Inhibitoren darstellen, welche selbst das Immunsystem regulieren, also pro- oder anti-inflammatorische Wirkung haben. Ein bekanntes Beispiel ist das auf B- und T-Zellen exprimierte Oberflächenprotein *Programmed cell death protein 1* (PD-1) bzw. dessen

Ligand PD-L1. Eine Bindung von PD-L1 an PD-1 führt dazu, dass die Aktivierung und Proliferation der Immunzellen gehemmt wird. Der in der EU als Tecentriq® zur Behandlung von diversen Tumorarten zugelassene monoklonale Antikörper Atezolizumab bindet PD-L1 und verhindert so eine Bindung an PD-1. In der Folge wird eine verstärkte Immunreaktion gegen die Tumorzellen ausgelöst [12]. Bekannte Nebenwirkungen sind sowohl bei BiTEs als auch bei monoklonalen Antikörpern das *cytokine release syndrome* (CRS) und das Immuneffektorzell-assoziierte Neurotoxizitätssyndrom (ICANS) [13, 14]. Aufgrund des Auftretens dieser teilweise schwerwiegenden Toxizitäten [15, 16] kann im Kontext eines replikationskompetenten Mikroorganismus eine Erhöhung des Gefährdungspotenzials nicht ausgeschlossen werden.

Antigene, Superantigene und antimikrobielle Peptide

Antigene (z. B. kleine Proteinfragmente oder kryptische Peptide), welche in das Genom von replikationskompetenten Mikroorganismen zur Expression inseriert wurden, können über mehrere Wege mit dem Immunsystem interagieren. Bei intrazellulär replizierenden Mikroorganismen führt die Prozessierung der exprimierten Peptide zur Präsentation von Antigenen durch den *major histocompatibility complex I* (MHC-I) [1]. MHC-I ist ubiquitär auf allen Zellen vorhanden und Teil der Strategie des Immunsystems gegen intrazellulär replizierende Erreger. Über die Bindung zytotoxischer CD8⁺-T-Zellen an die mit Antigenen beladenen MHC-I-Moleküle wird das Immunsystem aktiviert, so dass die antigenpräsentierende und vom Mikroorganismus infizierte Zelle eliminiert wird. Extrazellulär replizierende Organismen oder Teile davon werden in der Regel durch antigenpräsentierende Zellen (APC, wie z. B. dendritische Zellen, Makrophagen, B-Zellen) mittels Endozytose, Phagozytose oder Pinozytose in die Zellen aufgenommen und in Endosomen/Lysosomen neutralisiert [1]. Die dabei entstehenden kleinen Proteinfragmente des Mikroorganismus einschließlich der exprimierten Fremdproteine werden als Antigene der Beladung von MHC-II-Molekülen zugeführt, welche anschließend auf der Oberfläche der APC präsentiert werden. Erkennt eine CD4⁺-T-Zelle das Antigen, differenziert und expandiert sie nachfolgend klonal z. B. zu einer T-Helferzelle (T_H1 oder T_H2) und ist u. a. durch die Produktion von Zytokinen in der Lage, eine stimulierende zellvermittelte oder humorale Immunantwort auszulösen.

Die Präsentation der exprimierten kleinen Proteinfragmente oder kryptischen Peptide als Antigene via MHC-I und MHC-II führt zu einer Aktivierung des Immunsystems, die sich spezifisch gegen die Peptid-präsentierenden Zellen richtet. Ggf. ist dies mit einer Immunmodulation verbunden, die jedoch spezifisch für das jeweilige Epitop ist und keine pleiotrope Wirkung hat. Es kann davon ausgegangen werden, dass die exprimierten Antigene keine weiteren Auswirkungen auf die Immunantwort haben. Demzufolge kommt es nicht zur Erhöhung des Gefährdungspotenzials des replikationskompetenten Mikroorganismus.

Im Gegensatz dazu können sog. Superantigene unabhängig von der Prozessierung durch antigenpräsentierende Zellen zu einer Überaktivierung von T-Zellen führen, die sich dann polyklonal vermehren und unkontrolliert Zytokine abgeben. In der Folge kann es zu einem toxischen Schock kommen [17]. Dabei bildet das Superantigen durch unspezifische Bindung an MHC-II-Moleküle und T-Zell-Rezeptoren eine Brücke zwischen Immunzellen. Beispiele für diese nicht-glykosylierten Proteine sind die von *Staphylococcus aureus* produzierten *Staphylococcus*-Enterotoxine (SE) und das *toxic shock syndrome toxin-1* (TSST-1) sowie die von *Streptococcus pyogenes* produzierten *streptococcus pyrogenic exotoxin A* und C (SPEA und SPEC) und das

streptococcal mitogenic exotoxin Z (SMEZ). Auch wenn die meisten Superantigene von Bakterien gebildet werden, wird das Vorkommen viraler Superantigene diskutiert, z. B. bei HIV und dem *Betaretrovirus murmamum* (früher Maus-Mammatumovirus, MMTV) [18, 19]. Bei replikationskompetenten Mikroorganismen, in deren Genom Nukleinsäureabschnitte inseriert wurden, die für Superantigene kodieren, kann eine Erhöhung des Gefährdungspotenzials nicht ausgeschlossen werden.

Weitere Peptide, für die eine immunmodulierende Wirkung nachgewiesen wurde, stellen die antimikrobiellen Peptide oder auch *host defense peptides* (HDPs) dar [20]. Diese zwischen 10 und 50 Aminosäureresten langen Peptide kommen sowohl bei pro- als auch bei eukaryotischen Organismen vor und sind bei Tieren Teil der angeborenen Immunantwort. Beim Menschen sind u. a. Defensine, Cathelicidine und Histatine bekannt, welche die Differenzierung dendritischer Zellen, die Rekrutierung von phagozytierenden Makrophagen und Mastzellen, die Sekretion anti-inflammatorischer Zytokine, die Wundheilung, die Apoptose sowie die Suppression pro-inflammatorischer Zytokine beeinflussen [21]. HDPs zeigen Wirkung u. a. gegen virale, bakterielle und Pilzerreger sowie Parasiten [22]. Der Einfluss von HDPs in der Tumorbio- logie ist bisher nicht komplett aufgeklärt [23] und vereinzelt wird auch ein stimulierender Effekt durch Defensine bei Tumorstadium und -invasion diskutiert [24]. Bei replikationskompetenten Mikroorganismen, in deren Genom Nukleinsäureabschnitte inseriert wurden, die für HDPs kodieren, kann eine Erhöhung des Gefährdungspotenzials nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Immunmodulierende Genprodukte von Pathogenen

Im Laufe der Evolution haben sich bei einigen Krankheitserregern Gene entwickelt, die das Immunsystem des Wirtes modulieren, um eine Immunevasion zu erreichen. Strategien der Immunevasion sind hierbei u. a. die Inhibierung der humoralen Immunantwort, die Unterdrückung der Interferonantwort, die Inhibierung und Modulierung von Zytokinen und Chemokinen, die Verhinderung der Apoptose sowie die Evasion vor Immunzellen und die Veränderung der MHC-Funktion [25]. Die Mastadenoviren z. B. nutzen verschiedene dieser Strategien: So wirken verschiedene Genprodukte der E1A-, E1B- und E3-Regionen immunmodulierend durch Hemmung der Interferonantwort, Inhibierung der TNF-vermittelten Apoptose und Herabregulierung der Expression von MHC-I-Proteinen [26]. Andere virale Genprodukte (von z. B. LCMV, HBV, HCV, HIV) wirken dagegen auf die Expressionsregulation von IL-10 oder PD-L1 [27]. Weiterhin können Krankheitserreger auch immunmodulierende Proteine exprimieren, welche Zytokinen des Wirtes ähneln oder direkt von diesen im Laufe der Evolution übernommen wurden. So exprimieren z. B. Vertreter der Familie *Herpesviridae* Orthologe des IL-10 um das Immunsystem des Wirts zu unterdrücken [28]. Für replikationskompetente Mikroorganismen in deren Genom Nukleinsäureabschnitte für immunmodulierende Genprodukte von Pathogenen inseriert wurden, kann ein höheres Gefährdungspotenzial nicht ausgeschlossen werden, da sie ggf. schlechter durch das Immunsystem eliminiert werden können.

Nicht-kodierende Nukleinsäuren

Kurze nicht-kodierende Nukleinsäuren, wie *small hairpin* oder *small interfering* RNAs (shRNAs, siRNAs) können ebenfalls das Immunsystem beeinflussen, wenn sie gegen Gene für

regulatorische oder funktionelle Komponenten des Immunsystems gerichtet sind. Die sh- und siRNAs interagieren über den Vorgang der RNA-Interferenz (RNAi) mit der transkribierten mRNA eines Zielgens. In der Folge wird die Expression der entsprechenden Genprodukte herunterreguliert oder komplett ausgeschaltet. Die Wirkung von nicht-kodierenden Nukleinsäuren kann nicht pauschal abgeschätzt werden und ist u. a. abhängig vom Zielgen, der Funktion des Genprodukts im Kontext des Immunsystems und dem erzielten Ausmaß der Inhibierung. Anwendung finden nicht-kodierende Nukleinsäuren z. B. in der Tumorthherapie, wobei onkolytische Viren zusätzlich eine shRNA gegen einen Immun-*checkpoint* exprimieren können [29, 30] oder in der anti-inflammatorischen Immuntherapie, wobei z. B. shRNAs gegen CD40 exprimiert durch *Saccharomyces cerevisiae* zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen untersucht werden [31].

Empfehlung

Für gentechnische Arbeiten, bei denen Nukleinsäureabschnitte mit immunmodulierendem Potenzial durch replikationskompetente Mikroorganismen exprimiert werden, kann eine Aussage über die Wirkungsweise dieser Expressionsprodukte nicht nach allgemeinen Kriterien, sondern nur für den jeweiligen Einzelfall getroffen werden. Diese Arbeiten sind somit grundsätzlich als nicht vergleichbar im Sinne des Gentechnikgesetzes anzusehen (Ausnahmen siehe unten).

Somit ist eine Einzelfallbewertung gentechnischer Arbeiten, bei welchen Nukleinsäureabschnitte mit immunmodulierendem Potenzial in das Genom replikationskompetenter Mikroorganismen inseriert werden, durch die ZKBS grundsätzlich erforderlich.

Zusammenfassend sind dies Nukleinsäureabschnitte für:

- Zytokine
- Antikörper und Antikörperfragmente (inkl. *mono-* oder *nanobodies*) gerichtet gegen regulatorische oder funktionelle Komponenten des Immunsystems (z. B. Immun-*checkpoints*, Immunrezeptoren)
- Peptide mit immunmodulierender Wirkung (z. B. Superantigene)
- immunmodulierende Genprodukte von Pathogenen
- nicht-kodierende Nukleinsäuren gerichtet gegen regulatorische oder funktionelle Komponenten des Immunsystems, mit dem Ziel diese herunterzuregulieren oder auszuschalten

Die Liste erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

In folgenden Fällen ist eine Einzelfallbewertung durch die ZKBS nicht erforderlich:

1. Es werden Empfängerorganismen verwendet, die kein Gefährdungspotenzial für Menschen und Tiere aufweisen und Menschen und Tiere nicht dauerhaft besiedeln oder infizieren können.
2. Es werden Kombinationen von Empfängerorganismen und Nukleinsäureabschnitte mit immunmodulierendem Potenzial verwendet, die bereits durch die ZKBS bewertet wurden (z. B. Übertragung des Gens für das humane Protein TRAIL auf *Mastadenovirus caesari*). Eine entsprechende [Liste bereits bewerteter Kombinationen](#) steht auf der ZKBS-Homepage zur Verfügung.

3. Es werden subgenomische Nukleinsäureabschnitte übertragen, welche für Antikörper, Antikörperfragmente, *mono-* oder *nanobodies* kodieren, die nicht gegen regulatorische Bestandteile des Immunsystems gerichtet sind, um diese zu blockieren oder zu inhibieren.
4. Es werden subgenomische Nukleinsäureabschnitte übertragen, welche für Proteinfragmente oder kryptische Peptide kodieren, die als Antigene eine spezifische, gegen diese Proteinfragmente oder kryptischen Peptide gerichtete Immunantwort auslösen und bei denen es sich nicht um Superantigene handelt.

Die gegenwärtige Datenlage erlaubt es nicht, eine abschließende Liste der Nukleinsäureabschnitte mit immunmodulierendem Potenzial zu erstellen, die keine Einzelfallprüfung erfordern.

Literatur

1. **Murphy KM, Weaver C** (2017). Janeway's immunobiology, 9th edition. GS Garland Science Taylor & Francis Group, New York, London.
2. **Huang P, Kaku H, Chen J, Kashiwakura Y, Saika T, Nasu Y, Urata Y, Fujiwara T, Watanabe M, Kumon H** (2010). Potent antitumor effects of combined therapy with a telomerase-specific, replication-competent adenovirus (OBP-301) and IL-2 in a mouse model of renal cell carcinoma. *Cancer Gene Ther* **17**(7):484–91.
3. **Xu A, Xu S, Tan X, Sun Q, Song Y, Nong Y, Wang X, Zeng Y, Fan H, Zhou Y** (2025). Dynamic Regulation of Macrophage Polarization in Acute Myocardial Infarction and Its Therapeutic Potential. *J Inflamm Res* **18**:17363–85.
4. **Ozaki K, Leonard WJ** (2002). Cytokine and cytokine receptor pleiotropy and redundancy. *J Biol Chem* **277**(33):29355–8.
5. **Jones SA** (2005). Directing transition from innate to acquired immunity: defining a role for IL-6. *J Immunol* **175**(6):3463–8.
6. **Borish LC, Steinke JW** (2003). 2. Cytokines and chemokines. *J Allergy Clin Immunol* **111**(2 Suppl):S460–75.
7. **Golumbek PT, Lazenby AJ, Levitsky HI, Jaffee LM, Karasuyama H, Baker M, Pardoll DM** (1991). Treatment of established renal cancer by tumor cells engineered to secrete interleukin-4. *Science* **254**(5032):713–6.
8. **Jackson RJ, Ramsay AJ, Christensen CD, Beaton S, Hall DF, Ramshaw IA** (2001). Expression of mouse interleukin-4 by a recombinant ectromelia virus suppresses cytolytic lymphocyte responses and overcomes genetic resistance to mousepox. *J Virol* **75**(3):1205–10.
9. **Zhao L, Toriumi H, Kuang Y, Chen H, Fu ZF** (2009). The roles of chemokines in rabies virus infection: overexpression may not always be beneficial. *J Virol* **83**(22):11808–18.
10. **Devasia AJ, Chari A, Lancman G** (2024). Bispecific antibodies in the treatment of multiple myeloma. *Blood Cancer J* **14**(1):158.
11. **EMA** (2018). Blincyto | European Medicines Agency (EMA). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/blincyto>. Geprüft am 13.01.2026.
12. **EMA** (2018). Tecentriq | European Medicines Agency (EMA). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecentriq>. Geprüft am 13.01.2026.
13. **Crombie JL, Graff T, Falchi L, Karimi YH, Bannerji R, Nastoupil L, Thieblemont C, Ursu R, Bartlett N, Nachar V, Weiss J, Osterson J, Patel K, Brody J, Abramson JS, Lunning M, Shah NN, Ayed A, Kamdar M, Parsons B, Caimi P, Flinn I, Herrera A, Sharman J, McKenna M, Armand P, Kahl B, Smith S, Zelenetz A, Budde LE, Hutchings M, Phillips T, Dickinson M** (2024). Consensus recommendations on the management of toxicity associated with CD3×CD20 bispecific antibody therapy. *Blood* **143**(16):1565–75.
14. **Morris EC, Neelapu SS, Giavridis T, Sadelain M** (2022). Cytokine release syndrome and associated neurotoxicity in cancer immunotherapy. *Nat Rev Immunol* **22**(2):85–96.

15. **Godbersen-Palmer C, Coupet TA, Grada Z, Zhang SC, Sentman CL** (2020). Toxicity Induced by a Bispecific T Cell-Redirecting Protein Is Mediated by Both T Cells and Myeloid Cells in Immuno-competent Mice. *J Immunol* **204**(11):2973–83.
16. **Kovac MB, Seruga B** (2024). Potentially fatal complications of new systemic anticancer therapies: pearls and pitfalls in their initial management. *Radiol Oncol* **58**(2):170–8.
17. **Ramachandran G** (2014). Gram-positive and gram-negative bacterial toxins in sepsis: a brief re-view. *Virulence* **5**(1):213–8.
18. **Acha-Orbea H** (1993). Bacterial and viral superantigens: roles in autoimmunity? *Ann Rheum Dis* **5 Suppl 1**(Suppl 1):S6-16.
19. **Choi Y, Kappler JW, Marrack P** (1991). A superantigen encoded in the open reading frame of the 3' long terminal repeat of mouse mammary tumour virus. *Nature* **350**(6315):203–7.
20. **Guryanova SV, Ovchinnikova TV** (2022). Immunomodulatory and Allergenic Properties of Antimicrobial Peptides. *Int J Mol Sci* **23**(5).
21. **Chatterjee D, Sivashanmugam K** (2024). Immunomodulatory peptides: new therapeutic horizons for emerging and re-emerging infectious diseases. *Front Microbiol* **15**:1505571.
22. **Mor A** (2009). Multifunctional host defense peptides: antiparasitic activities. *FEBS J* **276**(22):6474–82.
23. **Nagib M, Sayed AM, Korany AH, Abdelkader K, Shari FH, Mackay WG, Rateb ME** (2025). Human Defensins: Structure, Function, and Potential as Therapeutic Antimicrobial Agents with Highlights Against SARS CoV-2. *Probiotics Antimicrob Proteins* **17**(3):1563–83.
24. **Shi N, Jin F, Zhang X, Clinton SK, Pan Z, Chen T** (2014). Overexpression of human β -defensin 2 promotes growth and invasion during esophageal carcinogenesis. *Oncotarget* **5**(22):11333–44.
25. **Alcami A, Koszinowski UH** (2000). Viral mechanisms of immune evasion. *Trends Microbiol* **8**(9):410–8.
26. **Mahr JA, Gooding LR** (1999). Immune evasion by adenoviruses. *Immunol Rev* **168**:121–30.
27. **Sarikonda G, Herrath MG von** (2011). Immunosuppressive mechanisms during viral infectious diseases. *Methods Mol Biol* **677**:431–47.
28. **Ouyang P, Rakus K, van Beurden SJ, Westphal AH, Davison AJ, Gatherer D, Vanderplassen AF** (2014). IL-10 encoded by viruses: a remarkable example of independent acquisition of a cellular gene by viruses and its subsequent evolution in the viral genome. *J Gen Virol* **95**(Pt 2):245–62.
29. **Wedge M-E, Jennings VA, Crupi MJF, Poutou J, Jamieson T, Pelin A, Pugliese G, Souza CT de, Petryk J, Laight BJ, Boileau M, Taha Z, Alluqmani N, McKay HE, Pikor L, Khan ST, Azad T, Rezaei R, Austin B, He X, Mansfield D, Rose E, Brown EEF, Crawford N, Alkayyal A, Surendran A, Singaravelu R, Roy DG, Migneco G, McSweeney B, Cotte ML, Jacobus EJ, Keller BA, Yamaguchi TN, Boutros PC, Geoffrion M, Rayner KJ, Chatterjee A, Auer RC, Diallo J-S, Gibbings D, tenOever BR, Melcher A, Bell JC, Ilkow CS** (2022). Virally programmed extracellular vesicles sensitize cancer cells to oncolytic virus and small molecule therapy. *Nat Commun* **13**(1):1898.
30. **Cai Z, Hong Z, Zhang G, Zhu T, Zhou Y, Ye T, Li G, Chen K** (2025). Oncolytic Vaccinia Virus Expressing HSP70 shRNA Exerts Anti-Tumor Effects in Human Ovarian Cancer via Triggering the Autophagy-ROS Feedback Loop and Immune Activation. *Viruses* **17**(11).
31. **Zhang L, Zhang T, Wang L, Shao S, Chen Z, Zhang Z** (2014). In vivo targeted delivery of CD40 shRNA to mouse intestinal dendritic cells by oral administration of recombinant *Saccharomyces cerevisiae*. *Gene Ther* **21**(7):709–14.