

S.K. Tschöke¹ · A. Oberholzer²

¹ Zentrum für Spezielle Chirurgie des Bewegungsapparates, Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Berlin

² Zentrum für Gelenk- und Sportchirurgie, Klinik Pyramide am See, Zürich

Gentherapie zur Behandlung der akuten inflammatorischen Immunantwort

Trotz der rasanten Weiterentwicklung intensivmedizinischer Kenntnisse und moderner Therapiekonzepte bleibt die Sterblichkeitsrate von schwerstverletzten oder septischen Patienten auf Intensivstationen weltweit unverändert [43]. Durch die Aktivierung des körpereigenen Immunsystems im Rahmen eines schweren Gewebetraumas, einer Fraktur, Ischämie und Reperfusion sowie eines hämorrhagischen Schocks kommt es zur systemischen Verbreitung entzündlicher Mediatoren, die meist eng mit dem Ausmaß der Schädigung korreliert. Zusammen mit der konsekutiven Veränderung weiterer neuroendokriner, metabolischer und auch genetischer Parameter kann die unkontrollierte Produktion dieser Mediatoren Multiorganfunktionsstörungen (MOF) begünstigen, welche schließlich zum Multiorganversagen (MOV) mit Todesfolge führen können. In zahlreichen tierexperimentellen Studien konnte gezeigt werden, dass die gezielte Steuerung des Immunsystems die Morbidität und Mortalität in der akuten Inflammation reduziert [12, 35, 39].

Mit der neusten Technologie der Gentherapie ist es heute möglich, sowohl gewebeständige wie auch immunkompetente Zellen in ihrer Eigenschaft und Funktion gezielt zu manipulieren. Diese Übersichtsarbeit soll die Möglichkeiten der Genthera-

pie sowie dessen vielfältige Anwendung in der akuten inflammatorischen Immunantwort erläutern und dabei einen kurzen Blick in die Zukunft gewähren.

Das Prinzip der Gentherapie

Die Gentherapie ermöglicht den Transfer von spezifischen Gensequenzen eines gewünschten Proteins in das Erbgut einer beliebigen Zelle. Diese gentechnisch veränderte Zelle wird somit gezwungen das entsprechende Protein herzustellen, welches normalerweise nicht oder nur in geringen Mengen von dieser Zelle produziert wird. Je nach Eigenschaft des neu zu synthetisierenden Proteins kann dieses entweder intrazelluläre Steuerungsmechanismen beeinflussen oder als biologisch aktiver Mediator sezerniert werden und so den Organismus lokal und/oder systemisch beeinflussen [31].

Verglichen mit der klassischen Methode der Medikamentenapplikation benutzt die Gentherapie den Zielorganismus zur Herstellung des gewünschten Wirkstoffs aus körpereigenen Proteinen. Dadurch entfallen bei der Gentherapie die lokalen und systemischen Nebenwirkungen, die viele klassische Medikamente aufweisen. Während bei der klassischen Arzneimitteltherapie in Abhängigkeit der Halbwertszeit des Medikaments pharmakologisch wirksame Konzentrationen über einen gewissen Zeitraum nur durch die wiederholte Verabreichung erreicht werden, können gentherapeutisch veränderte

Zellen das gewünschte Protein in gleich bleibender Konzentration über einen bestimmten Zeitraum eigenständig synthetisieren. Die Halbwertszeit dieser implantierten Gene beträgt Tage bis Monate und ist sowohl vom verwendeten Vektor (z. B. Viren oder rezeptorbindende Schleusenmoleküle) sowie dem natürlichen Lebenszyklus der transfizierten Zelle abhängig [18, 41, 49].

Dennoch birgt die Gentherapie auch Gefahren. So wurde beim retroviralen Gentransfer im Rahmen der Behandlung von Kindern mit einer schweren angeborenen Immunschwäche („X-linked severe combined immunodeficiency“, X-SCID) von einer Insertionsmutagenese berichtet, die eine lebensbedrohliche Leukämie verursachte [1, 9]. Bei einem anderem Fall endete die adenovirusvermittelte Gentherapie eines jungen Patienten mit einem angeborenen Mangel des Enzyms Ornithin-Transcarbamoylase (OTCD) tödlich, da alleine durch das Adenovirus bereits eine überschießende Aktivierung des Immunsystems induziert wurde [2, 16]. Neuere Vektorkonstruktionen (viral und nicht-viral) sollen daher die allgemeine Pathogenität reduzieren und die Steuerbarkeit in den verschiedenen Applikationsformen deutlich verbessern.

Werkzeuge der Gentherapie

Der Einbau einer gewünschten Gensequenz in das Erbgut einer Zelle wird als „Transfektion“ bezeichnet. In Abhängig-

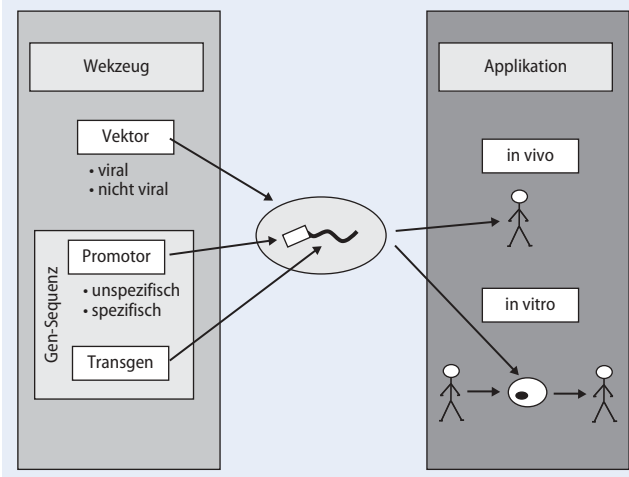


Abb. 1 ◀ Hilfsmittel der Gentherapie: Die Gentherapie nutzt ein Transportvehikel (Vektor), um die DNA-Sequenzen von Promotor und Transgen der Zielzelle einzuschleusen. Diese als Gentransfer bezeichnete Applikation des Konstruktes kann entweder direkt („in vivo“) in den Organismus oder indirekt („in vitro“) über extrakorporale „Beimpfung“ erfolgen

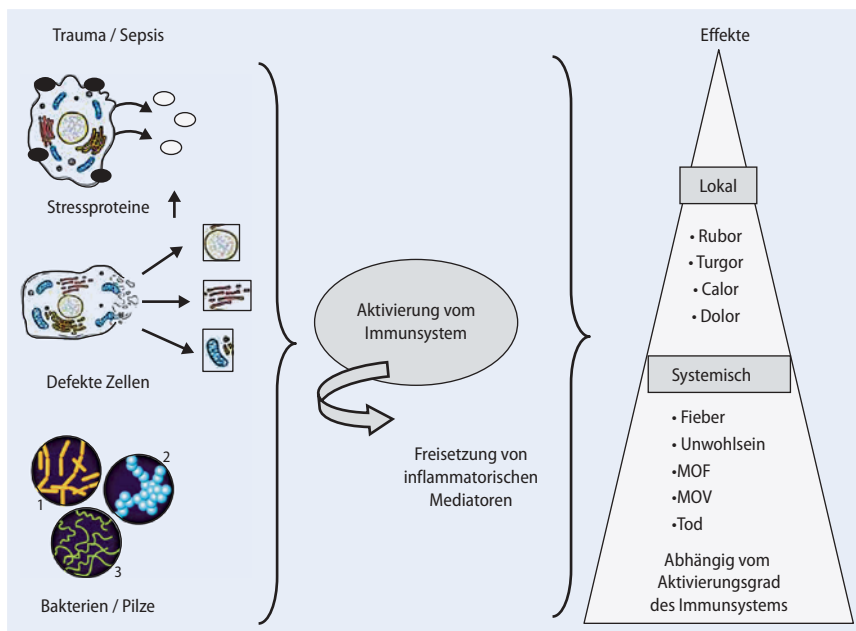


Abb. 2 ▲ Akute Inflammation: Danger-Signale wie Stressproteine, extrazellulär vorhandene oder intrazelluläre Bestandteile einer Zelle sowie Fremdantigene aktivieren das Immunsystem. Die Reaktion mit vermehrter Produktion inflammatorischer Mediatoren bestimmt je nach Menge den lokalen und/oder systemischen Effekt. Der Schweregrad dieser immunologischen Reaktion ist abhängig vom Aktivierungsgrad des Immunsystems

der Genexpression. Dabei unterscheidet man zwischen unspezifischen und spezifischen Promotoren. Die unspezifische Promotorsequenz wird in der Regel aus einem Virus gewonnen (z. B. Zytomegalieviruspromotor). Durch den natürlichen Tropismus dieses viralen Promotors kann das Transgen von jeder transfizierten Zelle gelesen werden. Im Gegensatz hierzu stehen spezifische endogene Promotoren, die entweder organspezifisch (z. B. der hepatozytenspezifischer Promotor Phenylalanin-Hydroxylase) oder funktionsabhängig (z. B. der endogene Promotor für Akutphasenproteine) sind.

Das Transgen beinhaltet die Gensequenz („Therapie-DNA“) des gewünschten Proteins, welches von der Zielzelle überexprimiert, vermehrt produziert oder den intrazellulär manipulativen Effekt erzielen soll (■ Abb. 1), [14, 25].

Die immunologische Antwort auf die akute Inflammation

Im Rahmen der initialen Immunantwort auf einen inflammatorischen Stimulus stellen die antigenpräsentierende Zellen, wie z. B. dendritische Zellen und Monozyten, die wesentlichen Komponenten unseres zellulären Abwehrsystems dar. Diese immunkompetenten Zellen zirkulieren durch das Blut- und Lymphsystem oder residieren im entsprechenden Gewebe, um den Organismus ständig hinsichtlich gewebefremder Stoffe und Antigene zu überwachen. Ihre Aktivierung erfolgt einerseits durch sog. „Danger-Signale“ (z. B. freie Sauerstoffradikale, Hitze-Schock-Proteine, Zytokine, Chemokine, DNA-Fragmente) oder durch körperfremde Pathogene, wie z. B. Bakterien, Viren und Pilze und deren molekulare Bestandteile. Diese Danger-Signale werden im unnatürlichen Stress der Zellen vermehrt an der Zelloberfläche exprimiert oder durch deren Schädigung in die Umgebung freigesetzt (■ Abb. 2). Diese Stressproteine sowie körperfremdes Material werden vom Immunsystem durch entsprechende Wächterzellen wie Monozyten und dendritische Zellen sofort erkannt, dessen Aktivierung wiederum zur Freisetzung von entzündlichen (proinflammatorisch oder antiinflammatorisch) Mediatoren (Zytokine und Chemokine) führt.

keit von der Lokalisation des Gentransfers unterscheidet man zwischen einem direkten „In-vivo-“ und dem indirekten „In-vitro-“ oder „Ex-vivo-Gentransfer“. Beim direkten Gentransfer wird der Vektor lokal an den gewünschten Ort im Organismus appliziert, während der indirekte Gentransfer die Isolierung der Zielzellen, Reinigung und Transfektion außerhalb des Organismus beinhaltet. Diese in vitro transfizierten Zellen werden dann entweder systemisch oder lokal an den gewünschten Ort im Organismus reappliziert. Der „Vektor“ gilt dabei als Transportmittel, um das spezifische Gen in die

Zelle zu tragen. Dieser Vektor kann entweder viral (z. B. Adenovirus, adenoassoziierter Virus, Retrovirus) oder nicht-viral mechanisch (z. B. über oszillierende Tattoo-Nadeln, Goldplättchen) sowie als Trägermolekül (z. B. kationische Liposomen, Rezeptorliganden, Immunolipoplexe) appliziert werden [46].

Die im Vektor verpackte Gensequenz besteht im Wesentlichen aus einem „Promotor“ und einem „Transgen“. Die Gensequenz des Promotors („Starter-DNA“) bestimmt, wann und in welchen Zellen das Transgen gelesen wird und dient in der aktiven Form als „Antriebsaggregat“

S.K. Tschöke · A. Oberholzer

Gentherapie zur Behandlung der akuten inflammatorischen Immunantwort

Zusammenfassung

Im Rahmen der initialen Immunantwort auf ein schweres Gewebetrauma stellt die akute Inflammation heute immer noch ein ernstzunehmendes intensivmedizinisches Problem dar. Die modernen Verfahren der Gentherapie haben im Zuge der stetigen Weiterentwicklung erste Behandlungserfolge hinsichtlich einer reduzierten Morbidität und Mortalität in diversen Tiermodellen der akuten Inflammation verzeichnen können. Dabei spielt die Applikation inflammatorischer Antagonisten mit Hilfe viraler oder nicht-viraler Vektoren eine wesentliche Rolle. Neueste Erkenntnisse aus der Nutzung der funktionellen Eigenschaft diverser immunkompetenter Zellen (wie z. B. dendritische Zellen) in Kombi-

nation mit der gentherapeutisch induzierten Überexpression antiinflammatorischer Zielproteine haben das therapeutische Spektrum um ein Vielfaches erweitern können. Die Ergebnisse zahlreicher Experimente im eigenen septischen Mausmodell versprechen zusammen mit den Erkenntnissen aus zahlreichen anderen internationalen Studien ein revolutionäres Behandlungskonzept in der Therapie und Prävention akuter inflammatorischer Erkrankungen zu werden.

Schlüsselwörter

Gentherapie · Adenovirus · Orthopädie · Unfallchirurgie · Inflammation

Gene therapy for treatment of acute inflammatory immune response

Abstract

Acute inflammation and the innate immune response to severe tissue trauma continue to pose a critical pathophysiological challenge in the intensive care regimen. Advances in the development of improved gene therapeutics and their application in diverse animal models of acute inflammation have shown promising results in reducing both morbidity and mortality. The introduction of inflammatory antagonists, by either viral or non-viral vectors, has thereby proven to play a significant role in determining the overall outcome. Recent findings of utilizing the functional characteristics of immunocompetent cells (e.g. dendritic cells) in combina-

tion with the gene therapy-induced overexpression of anti-inflammatory target proteins have significantly expanded this gene therapeutic spectrum. The results from diverse experiments in our own murine model of sepsis, in connection with findings from various other analogous international studies, have demonstrated great potential to revolutionize the clinical treatment concept and prevention of acute inflammatory diseases.

Keywords

Gene therapy · Adenovirus · Orthopaedics · Trauma · Inflammation

Die Bilanz dieser inflammatorischen Kaskade dient im kontrollierten Falle dem Ziel das Entzündungsgeschehen örtlich einzugrenzen und weitere immunkompetente Zellen zur Elimination der entsprechenden Noxe zu rekrutieren. Die klassischen proinflammatorischen Proteine führen dabei zur typischen lokalen Entzündungsreaktion mit Rubor, Tumor, calor und Dolor. Im schweren Gewebeschaden (nach mechanischem Trauma, Ischämie und Reperfusion, Verbrennung) bedarf der lokale Schaden jedoch oft eine „Massenrekrutierung“ aktiver immunologischer Zellen, die wiederum neue inflammatorische Proteine produzieren. Dies führt schlussendlich zu einer Überschwemmung des gesamten Systems mit inflammatorischen Mediatoren („systemic inflammatory response syndrome“, SIRS), welches nach den klassischen Prodromi mit Fieber und Unwohlsein zu Gerinnungsstörungen, diversen Organfunktionsstörungen mit konsekutivem Multiorganversagen bis hin zum Tode führen kann. Der Schweregrad dieser Störung korreliert dabei eng mit dem Aktivierungsgrad des Immunsystems (■ **Abb. 2**).

Während dieser initialen Phase der übermäßigen Produktion an proinflammatorischen Botenstoffen versucht der Organismus zeitgleich dieser Überreaktion des Immunsystems durch diverse antiinflammatorische Regulationsmechanismen entgegen zu wirken. Hierbei spielen zum einen die Produktion antiinflammatorischer Zytokine [z. B. Interleukin (IL)-4 und -10] sowie der physiologische Zelltod (Apoptose) antigenpräsentierender Zellen wie Monozyten, dendritische Zellen und Lymphozyten eine entscheidende Rolle [23]. Bei einer erhöhten Apoptose wird die Anzahl verfügbarer immunologisch und inflammatorisch wirksamer Zellen vermindert, wodurch eine Reduktion der immunologischen Kapazität erreicht wird. Dieses Stadium der Immunparalyse nennt man auch „compensatory anti-inflammatory response syndrome“ (CARS) und besteht zeitlich wesentlich länger als die Ganzkörperinflammation (SIRS). In dieser Phase ist der Körper sehr vulnerabel hinsichtlich eines zweiten immunologischen Stimulus (second hit), was die Ausgangslage eines Intensivpatienten wesentlich ver-

schlechtern [5, 28, 30]. In vielen tierexperimentellen Studien konnte gezeigt werden, dass ein Entgegenwirken der inflammationsinduzierten Apoptose immunkompetenter Zellen (z. B. Monozyten, Lymphozyten und dendritische Zellen) zur signifikant verbesserten Überlebenschance septischer Tiere führen kann [15, 33, 35]. Das Ziel unserer Forschung war es bislang, diese Immunparalyse mit Hilfe der Gentherapie zu verzögern bzw. zu verhindern.

Der gentherapeutische Ansatz zur Behandlung der akuten Inflammation – ein Erfahrungsbericht

Die stetige Weiterentwicklung viraler und nicht-viraler Vektoren hat die Handhabung und klinische Sicherheit dieser verschiedenen Verfahren sowohl *in vitro* als auch *in vivo* deutlich verbessert. In unseren Studien verwendeten wir daher einen rekombinanten Adenovirus der 2. Generation. Durch die im Vergleich zum

natürlich vorkommenden Adenovirus verminderte Anzahl vireneigener Proteine wurde die virusinduzierte Aktivierung des Immunsystems deutlich reduziert. In einem ersten gentherapeutischen Ansatz beabsichtigten wir die für die Immunparalyse mitverantwortlich erhöhte Lymphozytenapoptose gezielt zu manipulieren. Unsere initialen Versuche mit isolierten Leukozytensubpopulationen der Maus zeigten jedoch, dass sich isolierte Lymphozyten nicht effektiv mit dem Adenovirus transfizieren ließen. Interessanterweise war aber die Transfektionsrate für Monozyten und myeloide dendritische Zellen deutlich gesteigert [34].

Durch die potente Eigenschaft dendritischer Zellen, die klonale Ausbreitung von T-Lymphozyten zu aktivieren und diese in gleichem Maße in ihrer Immunantwort hinsichtlich der Zytokinproduktion zu steuern, fand sich somit ein Ansatz die Lymphozytenapoptose indirekt zu regulieren. Da dem antiinflammatorischen Zy-

tokin IL-10 auch die Eigenschaft die Apoptose von Lymphozyten zu vermindern zugeschrieben wird [7, 13, 24, 36], wählten wir das IL-10 zu unserem gewünschtem Transgen [29]. Mit der Überexpression an IL-10 konnten wir im septischen Tiermodell der Maus eine signifikant geringere Mortalität im Vergleich zu Kontrolltieren aufzeichnen [26]. Zusätzlich ließ sich die Verminderung der Apoptoserate von Lymphozyten z. T. auf eine IL-10-induzierte Hochregulation von antiapoptotischem Bcl-2-Protein zurückführen. Gentherapeutisch behandelte Mäuse wiesen darüber hinaus deutlich weniger Bakterien in den Blutkulturen auf als septische Kontrollen [32]. Anhand dieser Daten konnten wir den positiven Einfluss der gentherapeutischen Manipulation des Immunsystems bestätigen.

Um die Applikationsmethode hinsichtlich der klinischen Anwendung zu verbessern, war jedoch ein alternativer Weg zur intrathymischen Injektion der

Hier steht eine Anzeige.

ex vivo behandelten Immunzellen notwendig. So machten wir uns die Migrationseigenschaft der in fast allen Geweben vorkommenden und systemisch zirkulierenden dendritischen Zellen zunutze und applizierten das Virus in die Fußsohle der Versuchstiere. Dabei wurde in allen Versuchen die entsprechende Partikeldosis Adenovirus appliziert, um das Transgen IL-10 nur lokal entlang der Lymphabflusswege und nicht systemisch messbar erscheinen zu lassen [19]. Wir konnten in diesen Versuchen bestätigen, dass die transfizierten dendritischen Zellen von der Haut gemäß ihrer immunologischen Eigenschaft zum nächsten Lymphknoten wanderten, um dort das fremde Protein durch Überexpression und vermehrte Produktion ortsständiger Lymphozyten zu präsentieren. Im gleichen Mausmodell der Sepsis führte diese Applikation des IL-10-exprimierenden Adenovirus erneut zur signifikanten Verbesserung der Überlebensrate im Vergleich zur unbehandelten septischen Kontrollgruppe [26].

Zur Erweiterung dieser Ergebnisse in die klinisch-tierexperimentelle Anwendung züchteten wir myeloide dendritische Zellen ex vivo aus murinem Knochenmark und transfizierten sie in Kultur. Diese ex vivo transfizierten dendritischen Zellen wurden den Tieren schließlich re-appliziert und der therapeutische Effekt im Sepsismodell (Zäkumligatur und Perforation mit konsekutiver generalisierter Peritonitis) evaluiert. Analog der Versuchsreihe mit direkter Virusapplikation zeigten die behandelten Tiere eine gesteigerte IL-10-Produktion mit signifikant verbesserter Überlebensrate [27]. Obwohl der genaue Signalmechanismus dieses beobachteten Phänomens noch nicht im Detail geklärt ist, scheint die Transfektion dendritischer Zellen anhand unserer Erkenntnisse ein neues therapeutisches Instrument zur Behandlung der chronischen und akuten Inflammation darzustellen.

Ähnliche Erfolge dieser gentherapeutischen Ansätze zur Behandlung der akuten Inflammation wurden auch von anderen internationalen Arbeitsgruppen berichtet. Dabei stand bislang die Überexpression antiinflammatorischer Zytokine zur Neutralisation der proinflammatorischen Zytokinantwort im Vordergrund [4, 38, 42]. In einem murinen Endotoxin-

modell konnte die intraperitoneale Injektion von plasmidbeladenen Liposomen mit IL-10 oder dem TNF-Rezeptor p55 die Überlebensrate der behandelten Mäuse signifikant steigern [38]. Die i.m.-Applikation von IL-10-exprimierendem Adenovirus zeigte gleichermaßen antiinflammatorische Wirksamkeit [35, 47]. Weitere tierexperimentelle Ansätze zur Untersuchung von Alveolarzellen im Modell des „adult respiratory distress syndrome“ (ARDS) bewiesen eine Reduktion der lokalen Entzündungsreaktion und der daraus resultierenden Gewebeschäden durch die gentherapeutisch induzierte Überproduktion inflammatorischer Antagonisten wie das α_1 -Antitrypsin [20], Prostaglandine [8], dem Hitze-Schock-Protein 70 (HSP-70 [45]) oder einem „Nuklear-Faktor-kB-Inhibitor“ [3].

Obwohl die Mehrzahl dieser Erkenntnisse aus dem Tiermodell stammt, bietet die Gentherapie in solch diversen akuten und chronisch-entzündlichen Prozessen, wie Frakturheilung [11], Wundheilung [10], Sehnenheilung [37], Knorpelheilung [44], Wirbelsäulenerkrankungen [21], Pankreatitis [6], Kolitis [22], Arthritis [17, 40] und der Arteriosklerose [48] ein modernes und erfolgversprechendes Behandlungskonzept.

Fazit für die Praxis

Die Gentherapie kann, wie unsere und andere Studien gezeigt haben, die inflammatorische Reaktion auf eine gewebeschädigende Noxe positiv beeinflussen. Mit der stetigen Weiterentwicklung verschiedener Vektorkonstruktionen und neuer nicht-viraler Applikationsformen wird die Gentherapie durch eine verbesserte und zielsichere Steuerbarkeit sowie einer geringeren Immunogenität in den nächsten Jahren bald zum klinischen Alltag gehören. So könnte die traumatische und/oder sepsisinduzierte Immunparalyse auf Intensivstationen durch eine systemische Reinigung und extrakorporale „Beimpfung“ im Sinne einer Dialyse gentherapeutisch unterstützt oder sogar behandelt werden. Immunkompetente Zellen wie dendritische Zellen würden selektiv filtriert, mit dem gewünschten Transgen transfiziert und anschließend dem Patienten wieder reinfundiert wer-

den. Auch in anderen Bereichen der muskuloskelettalen Inflammation, wie z. B. in der Behandlung von Frakturen, Knorpelschäden, und Wundheilungsstörungen verspricht die Gentherapie in der Zukunft einen bedeutenden Stellenwert einzunehmen.

Korrespondierender Autor

PD Dr. A. Oberholzer

Zentrum für Gelenk- und Sportchirurgie
Klinik Pyramide am See
Bellerivestraße 34, CH-8034 Zürich
zgs@pyramide.ch

Interessenkonflikt. Es besteht kein Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen. Die Präsentation des Themas ist unabhängig und die Darstellung der Inhalte produktneutral.

Literatur

1. French gene therapy group reports on the adverse event in a clinical trial of gene therapy for X-linked severe combined immune deficiency (X-SCID) (2003) Position statement from the European Society of Gene Therapy. *J Gene Med* 5: 82–84
2. Baker SP, O'Neill B, Haddon W Jr et al. (1974) The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *J Trauma* 14: 187–196
3. Bohrer H, Qiu F, Zimmermann T et al. (1997) Role of NF κ B in the mortality of sepsis. *J Clin Invest* 100: 972–985
4. Boissier MC, Bessis N (2004) Therapeutic gene transfer for rheumatoid arthritis. *Reumatismo* 56(1 Suppl 1): 51–61
5. Bone RC (1996) Sir Isaac Newton: Sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med* 24: 1125–1128
6. Chen D, Giannopoulos K, Shiels PG et al. (2004) Inhibition of intravascular thrombosis in murine endotoxemia by targeted expression of hirudin and tissue factor pathway inhibitor analogs to activated endothelium. *Blood* 104: 1344–1349
7. Cohen SB, Crawley JB, Kahan MC et al. (1997) Interleukin-10 rescues T cells from apoptotic cell death: association with an upregulation of Bcl-2. *Immunology* 92: 1–5
8. Conary JT, Parker RE, Christman BW et al. (1994) Protection of rabbit lungs from endotoxin injury by in vivo hyperexpression of the prostaglandin G/H synthase gene. *J Clin Invest* 93: 1834–1840
9. Dackiw AP, McGilvray ID, Woodside M et al. (1996) Prevention of endotoxin-induced mortality by antitissue factor immunization. *Arch Surg* 131: 1273–1279
10. Doukas J, Chandler LA, Gonzalez AM et al. (2001) Matrix immobilization enhances the tissue repair activity of growth factor gene therapy vectors. *Hum Gene Ther* 12: 783–798
11. Feeley BT, Conduah AH, Sugiyama O et al. (2006) In vivo molecular imaging of adenoviral versus lentiviral gene therapy in two bone formation models. *J Orthop Res* 24: 1709–1721
12. Gibot S, Alauzet C, Massin F et al. (2006) Modulation of the triggering receptor expressed on myeloid cells-1 pathway during pneumonia in rats. *J Infect Dis* 194: 975–983

13. Gorczynski RM, Bransom J, Cattral M et al. (2000) Synergy in induction of increased renal allograft survival after portal vein infusion of dendritic cells transduced to express TGFbeta and IL-10, along with administration of CHO cells expressing the regulatory molecule OX-2. *Clin Immunol* 95: 182–189
14. Hannallah D, Peterson B, Lieberman JR et al. (2003) Gene therapy in orthopaedic surgery. *Instr Course Lect* 52: 753–768
15. Hotchkiss RS, Tinsley KW, Swanson PE et al. (1999) Prevention of lymphocyte cell death in sepsis improves survival in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 14541–14546
16. Hotchkiss RS, Tinsley KW, Swanson PE et al. (2002) Depletion of dendritic cells, but not macrophages, in patients with sepsis. *J Immunol* 168: 2493–2500
17. Kaneko A, Kido T, Yamamoto M et al. (2006) Intestinal anastomosis surgery with no septic shock primes for a dysregulatory response to a second stimulus. *J Surg Res* 134: 215–222
18. Knowles MR, Noone PG, Hohneker K et al. (1998) A double-blind, placebo controlled, dose ranging study to evaluate the safety and biological efficacy of the lipid-DNA complex GR213487B in the nasal epithelium of adult patients with cystic fibrosis. *Hum Gene Ther* 9: 249–269
19. Labow D, Lee S, Ginsberg RJ et al. (2000) Adenovirus vector-mediated gene transfer to regional lymph nodes. *Hum Gene Ther* 11(5): 759–769
20. Lemarchand P, Jaffe HA, Danel C et al. (1992) Adenovirus-mediated transfer of a recombinant human alpha 1-antitrypsin cDNA to human endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 89: 6482–6486
21. Levicoff EA, Gilbertson LG, Kang JD (2005) Gene therapy for disc repair. *Spine J* 5(Suppl 6): 287–296
22. Lindsay JO, Whelan K, Stagg AJ et al. (2006) Clinical, microbiological, and immunological effects of fructo-oligosaccharide in patients with Crohn's disease. *Gut* 55: 348–355
23. Menger MD, Vollmar B (2004) Surgical trauma: hyperinflammation versus immunosuppression? *Langenbecks Arch Surg* 389: 475–484
24. Miura Y, Nishimura Y, Katsuyama H et al. (2006) Involvement of IL-10 and Bcl-2 in resistance against an asbestos-induced apoptosis of T cells. *Apoptosis* 11: 1825–1835
25. Mulligan RC (1993) The basic science of gene therapy. *Science* 260: 926–932
26. Oberholzer A, Oberholzer C, Bahjat KS et al. (2002) Increased survival in sepsis by in vivo adenovirus-induced expression of IL-10 in dendritic cells. *J Immunol* 168: 3412–3418
27. Oberholzer A, Oberholzer C, Efron PA et al. (2005) Functional modification of dendritic cells with recombinant adenovirus encoding interleukin 10 for the treatment of sepsis. *Shock* 23: 507–515
28. Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer LL (2000) Cytokine signaling—regulation of the immune response in normal and critically ill states. *Crit Care Med* 28(Suppl 4): 3–12
29. Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer LL (2002) Interleukin-10: A complex role in the pathogenesis of sepsis syndromes and its potential as an anti-inflammatory drug. *Crit Care Med* 30(Suppl 1): 58–63
30. Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer LL (2001) Sepsis syndromes: understanding the role of innate and acquired immunity. *Shock* 16: 83–96
31. Oberholzer A, Stahel P, Tschoeke SK et al. (2006) Role of gene therapy in trauma and orthopedic surgery. *Unfallchirurg* 109: 521–527
32. Oberholzer C, Oberholzer A, Bahjat FR et al. (2001) Targeted adenovirus-induced expression of IL-10 decreases thymic apoptosis and improves survival in murine sepsis. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 11503–11508
33. Oberholzer C, Oberholzer A, Clare-Salzler M et al. (2001) Apoptosis in sepsis: a new target for therapeutic exploration. *Faseb J* 15: 879–892
34. Oberholzer C, Tschoeke SK, Bahjat K et al. (2005) In vivo transduction of thymic dendritic cells with adenovirus and its potential use in acute inflammatory diseases. *Scand J Immunol* 61: 309–315
35. Oberholzer C, Tschoeke SK, Moldawer LL et al. (2006) Local thymic caspase-9 inhibition improves survival during polymicrobial sepsis in mice. *J Mol Med* 84: 389–395
36. Oshima K, Cui G, Tung TC et al. (2006) Exogenous IL-10 Overexpression Reduces Perforin Production by Activated Allogenic Cd8+ Cells and Prolongs Cardiac Allograft Survival. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 441
37. Rickert M, Wang H, Wieloch P et al. (2005) Adenovirus-mediated gene transfer of growth and differentiation factor-5 into tenocytes and the healing rat Achilles tendon. *Connect Tissue Res* 46: 175–183
38. Rogy MA, Auffenberg T, Espat NJ et al. (1995) Human tumor necrosis factor receptor (p55) and interleukin 10 gene transfer in the mouse reduces mortality to lethal endotoxemia and also attenuates local inflammatory responses. *J Exp Med* 181: 2289–2293
39. Safranek R, Ishibashi N, Oka Y et al. (2006) Modulation of inflammatory response in sepsis by proteasome inhibition. *Int J Exp Pathol* 87: 369–372
40. Smeets RL, Loo FA van de, Arntz OJ et al. (2003) Adenoviral delivery of IL-18 binding protein C ameliorates collagen-induced arthritis in mice. *Gene Ther* 10: 1004–1011
41. Tan PH, Beutelspacher SC, Wang YH et al. (2005) Immunolipoplexes: an efficient, nonviral alternative for transfection of human dendritic cells with potential for clinical vaccination. *Mol Ther* 11: 790–800
42. Tarner IH, Slavin AJ, McBride J et al. (2003) Treatment of autoimmune disease by adoptive cellular gene therapy. *Ann N Y Acad Sci* 998: 512–519
43. Tran DD, Groeneveld AB, Meulen J van der et al. (1990) Age, chronic disease, sepsis, organ system failure, and mortality in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 18: 474–479
44. Wang HJ, Yu CL, Kishi H et al. (2006) Suppression of experimental osteoarthritis by adenovirus-mediated double gene transfer. *Chin Med J (Engl)* 119: 1365–1373
45. Weiss YG, Maloyan A, Tazelaar J et al. (2002) Adenoviral transfer of HSP-70 into pulmonary epithelium ameliorates experimental acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest* 110: 801–806
46. Woods A, Hobson P, Klavinskis LS (2004) Recent developments in molecular therapeutic approaches for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Mol Ther* 6: 395–402
47. Xing Z, Ohkawara Y, Jordana M et al. (1997) Adenoviral vector-mediated interleukin-10 expression in vivo: intramuscular gene transfer inhibits cytokine responses in endotoxemia. *Gene Ther* 4: 140–149
48. Yoshioka T, Okada T, Maeda Y et al. (2004) Adeno-associated virus vector-mediated interleukin-10 gene transfer inhibits atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Gene Ther* 11: 1772–1779
49. Zhang HG, Zhou T, Yang P et al. (1998) Inhibition of tumor necrosis factor alpha decreases inflammation and prolongs adenovirus gene expression in lung and liver. *Hum Gene Ther* 9: 1875–1884

Ausschreibung des Albert-Hoffa-Preises der Norddeutschen Orthopädenvereinigung e.V.

Der Preis ist dotiert mit € 2.500,00 und wird für eine hervorragende wissenschaftliche Arbeit aus dem Bereich der Orthopädie und ihrer Grenzgebiete verliehen, die in den letzten beiden Jahren vor Erteilung des Preises im Druck erschienen ist. Ausnahmsweise kann auch ein nachweislich zum Druck angenommenes Manuskript eingereicht werden. Die Arbeit muß in deutscher oder englischer Sprache verfaßt sein. Das Bewerbungsschreiben muß eine Erklärung enthalten, ob für dieselbe Arbeit bereits ein Preis verliehen wurde und ob und ggfls. wo dieselbe Arbeit zuvor oder gleichzeitig zu einem anderen Preis eingereicht worden ist. Die Prüfung der Arbeit erfolgt durch die Albert-Hoffa-Preiskommission. Die Arbeit muß in 4 Exemplaren eingereicht werden und bis spätestens 15.05.2007 bei dem Vorsitzenden der Albert-Hoffa-Preiskommission, Herrn Prof. Dr. A. Karbowski eingegangen sein. Die Bekanntgabe des Preisträgers und die Preisverleihung erfolgen in der Eröffnungsveranstaltung der 56. Jahrestagung des Norddeutschen Orthopädenkongresses vom 14.-16.06.2007 in Hamburg.

Prof. Dr. med. Alfred Karbowski
Orthopädie im Krankenhaus
der Augustinerinnen
Severinsklösterchen Köln
Jakobstrasse 27-31
50678 Köln
karbowski@koeln-orthopaedie.de