

HET NEWCASTLE DISEASE VIRUS

Inleiding

Het Newcastle Disease Virus (NDV) is de naam die Doyle gaf aan een zeer besmettelijke virale vogelinfectie, ook wel in het Nederlands bekend als de *vogelpest*, die voor het eerst in 1926 werd geconstateerd op een boerderij in de buurt van Newcastle upon Tyne, Groot-Brittannië.

Het New Castle Disease Virus moet niet verwisseld worden met het vogel *griep* virus, dat tegenwoordig SARS kan veroorzaken. Het vogel*pest*virus is dus absoluut onschadelijk.

Kort na de eerste uitbraak van deze ziekte in Newcastle volgden nog twee gevallen in het Verenigd Koninkrijk, een in Somerset en de andere in Staffordshire. Ongeveer tegelijkertijd werd een ziekte met vergelijkbare symptomen waargenomen op Java (in de hoofdstad, nu bekend onder de naam Jakarta), Indonesië, en kort daarna in andere gebieden in zuidoost-Azië, in het bijzonder in de buurt van zeehavens aan de Indische Oceaan. Cross-immunitytesten toonden aan, dat de virussen die in zuidoost-Azië werden geïsoleerd identiek waren aan die welke in Newcastle upon Tyne waren gevonden. De veroorzaker van de ziekte in Newcastle upon Tyne werd geïdentificeerd als een virus dat afweek van de vogelpest

(vogelgriepvirus), hoewel de symptomen wel enige gelijkenis vertoonden. Het wordt aannemelijk geacht, dat het virus was overgebracht per schip van zuidoost-Azië naar Newcastle upon Tyne. Waar hij ook vandaan komt, de nieuwe ziekte stak de kop op en verspreidde zich snel [1,2,3].



een aantal flesjes met een vlakke zijkant waarin menselijke kankercellen van verschillende aarden (borstkanker, prostaatkanker, etc.) worden gekweekt en andere soort buisjes.

De toepassing van virussen bij kankerbehandeling was gebaseerd op verslagleggingen sinds het begin van de twintigste eeuw betreffende duidelijke verbeteringen bij een kankerpatiënt na natuurlijke, virale infecties of vaccinaties tegen virale ziekten, b.v. rabiës [4].



een tweede kast voor het levensvatbaar houden van kankercellen door de juiste media

In 1965 gebruikten Cassell en Garrett [5] voor het eerst een levend Newcastle Disease Virus (NDV) opzettelijk om een menselijke kankervariant te behandelen, door het intratumoraal toe te passen op een patiënt met baarmoederhalskanker. De toepassing van NDV werd van belang na 1968, toen een gevogelteboer leed aan uitgezaaide maagkanker, die een spectaculaire klinische verbetering liet zien, nadat hij in contact was gekomen met NDV door vogelpestuitbraak [6]. Volgens de rapporten over het anti-neoplastische effect van NDV hebben een paar wetenschappelijke onderzoekers een stam van NDV, genaamd **MTH-68/H**, gebruikt om een variëteit aan menselijke, kwaadaardige ziekten te behandelen.

Structuur

Het ongesegmenteerde virus, met een negatief getwijnde RNA-structuur, is enigszins bolvormig en omgeven door een membraan (envelope). Het is

spiraalvormig en heeft een holle kern. Het voornaamste eiwitonderdeel van de kern is het kerneiwit (nucleocapside proteïne, NP). De twee overige proteïnen, phosphoprotein (P) en large protein (L) zijn eveneens verbonden met de kern. De membraan (envelope) is vettig, dubbellaags en is ontleend aan celmembraan van de gastcel; het heeft daarin ingebed en uitpuilend de 'spike' glycolproteïne met een wand van agglutinine neuraminidase (HN) en fusion (F). The matrixproteïne (M) bevindt zich tussen de nucleocapside en de virale envelope. [1,2,3].



een kijkje in de broedkast waar het virus op menselijke kankercellen worden gekweekt



Professor Gorter heel geconcentreerd virus aan het pipeteren

Het virus is **niet pathogeen** voor mensen, behoudens in zeldzame gevallen, waar een overdracht van de infectie op mensen die in gevogeltesector werkzaam zijn, mogelijk is door inademing. Sommige verdunde NDV-strains hebben oncolytische eigenschappen in menselijke tumoren gemarkeerd [2]. Verdunde NDV-strains worden reeds meer dan 40 jaar gebruikt en hebben genetische stabiliteit betoond, zonder antigeest.

Volgens de gegevens repliceren oncolytische NDV-strains zoals MTH-68/H zich selectief in menselijke tumorcellen, vernietigen deze, terwijl non-neoplastische cellen onaangedaan blijven [3,8,9,10]. Het algemene type NDV is de 'agent' van het Newcastle Disease Virus van kippen.

Gedrag jegens kankercellen

Onze kennis betreffende het tumorvernietigende gedrag van de oncolytische, verdunde NDV-strains neemt, mede dankzij het werk van de werkgroep in het

Medical Center Cologne, met de dag toe. Er zijn twee manieren waarop virussen hun gastcellen kunnen vernietigen: 1. door *necrosis* of lysis door hun buitensporig snelle vermeerdering en 2. door geprogrammeerde celdood in 3 a vier dagen, *apoptosis*. [7].



Professor Gorter zelf achter de werkbank om het virus te pipetteren.

Volgens pilotstudies betreffende de interactie tussen NDV en tumorcellen doen zowel lysis als apoptosis hun werk [8,12,13,14]. Het apoptotische effect van MTH-68/H is bestudeerd in de PC12 rat pheochromocytoma-cel lijn [8,12]. Het is gebleken, dat PC 12-cellen werden gedood door MTH-68/H, afhankelijk van de dosis. De celdood ging vergezeld door internucleosomale DNA-fragmentatie, een karakteristieke eigenschap van apoptosis. Een korte blootstelling aan MTH-68/H was reeds voldoende om een volledige apoptose te bewerkstelligen.

Om oncolyse en apoptose te verkrijgen is een juiste targeting van het virus op de tumorcellen van cruciaal belang. NDV-glycoproteïnen hechten zich aan speekselzuur als gastcelvlies [13]. Aangezien speekselzuurreceptoren breed verspreid in verscheidene celtypen voorkomen is de targeting van NDV naar menselijke ectoderme, mesenchyme en neuro-ectoderme tumorcellen begrijpelijk [15]. Hoewel, het is nog onvoldoende opgehelderd, waarom het NDV alleen neoplastische cellen aanvalt, terwijl normale cellen, die ook speekselzuur oppervlakontvangers vertonen, niet aangevallen worden. Desalniettemin, het wordt

steeds duidelijker, dat NDV direct oncolytisch en apoptotisch effect scoort en verantwoordelijk is voor klinisch effect. De immunomodulatorkracht van de behandeling met het levende, verdunde NDV kan ook een belangrijke actieve bijrol spelen. De voordelige effecten en goede toepasbaarheid van levende, oncolytisch verdunde, NDV-strains, zoals MTH-68/H, zijn gebaseerd op drie belangrijke features:

1. zij vallen alleen neoplastisch getransformeerde cellen aan en laten normale cellen onaangeroerd [10,15] (Z. Fabian c.s., ongepubliceerde resultaten);
2. ze zijn tot replicering in staat en vernietigen hun gasttumorcellen [10]; en
3. de verdunde NDV-strains zijn stabiel, hebben een uitgebreide veiligheidsdatabase en worden goed verdragen door patiënten, met minimale of geen bijeffecten.

MTH-68/H wordt uitsluitend gebruikt wanneer de overige klassieke anti-neoplastische behandelingen gefaald hebben c.q. niet meer werken. MTH-68/H blijkt een krachtig wapen te zijn tegen de meest kwaadaardige neuro-ectodermale tumor, glioblastoma multiforme, en de toepassing heeft niet alleen voordelen met betrekking tot de huidige chemotherapie, maar ook bij sommige nieuwe therapeutische benaderingen. Wetenschappelijke klinische proeven met MTH-68/H zijn in voorbereiding om de doeltreffendheid van de therapie met dit virus op grotere schaal te bewijzen, zowel bij neuro-oncologische als bij oncologische patiënten.



Professor Gorter geeft aanwijzingen over hoe voedingsbodems voor het Newcastle Disease Virus moet worden behandeld.

Een NDV stam, die het sterkste oncolytisch werkt, is de **stam Rome**. Stam Rome wordt ook nog op menselijke tumorcellen gekweekt en daardoor wordt de effectiviteit nog meer vergroot. In het Medical Center Cologne wordt nu uitsluitend met het Newcastle Disease Virus stam Rome gewerkt.

Toepassing

Reeds ruim dertig jaar geleden werd een begin gemaakt met de toepassing van oncolytische virustherapie bij het behandelen van menselijke neoplasma's. MTH-68/H, een levende, verdunde, oncolytische, virale strain van het Newcastle Disease Virus, is een van de virussen die gebruikt worden bij de behandeling van verschillende kwaadaardige aandoeningen. Met betrekking tot de ongunstige resultaten van de conventionele modaliteiten in de behandeling van menselijke kwaadaardige aandoeningen werden nieuwe therapeutische methoden aangewend om de groei van de tumor tot staan te brengen. Een van deze methoden is het gebruik van verdunde virussen om menselijke maligniteiten te behandelen [16,17,18]. De toepassing van virussen bij de behandeling van kanker is gebaseerd

op anekdotische verslaglegging bij tijdelijke verbetering van kanker na natuurlijke virale infecties of vaccinaties tegen virale ziekten.

Cassell en Garrett waren de eersten die gebruik maakten van het levend NDV-materiaal om kanker bij mensen te behandelen, door het intratumoraal toe te passen [5]. De toepassing van NDV werd vooral belangrijk na 1968, nadat een patiënt een spectaculaire klinische verbetering had doorgemaakt, nadat hij met een vogelpestepidemie te maken had gehad [6].



nu is het juiste medium uitgezocht !

Na de verslagen over het anti-neoplastische effect van NDV bewerkten een paar wetenschappelijke onderzoekers de verdunde NDV-strain, MTH-68/H genaamd, om er een verscheidenheid aan menselijke kwaadaardige aandoeningen mee te behandelen [6,7]. MTH-68/H werd ontwikkeld tot een zeer zuiver, gemakkelijk oplosbaar product, dat levend oncolytisch viraal materiaal bevat en dat in staat is zich te vermenigvuldigen. Dit materiaal werd verpakt per liter.

Een Fase II klinische trial die gebruik maakte van MTH-68/H werd gecompliceerd in 1991: patiënten met diverse kwaadaardige aandoeningen, die niet meer

reageerden op de conventionele therapieën, werden behandeld met de inhalatievariant.



in deze grote broedkast wordt op lichaamstemperatuur verschillende soorten kankercellen gekweekt opdat later het Newcastle Disease Virus er goed en snel op kan groeien. De flessen roteren liggend heel langzaam in de broedkast.

Het oncolytische potentieel van MTH-68/H wordt gekenmerkt onder weefselcultuurvoorwaarden. MTH-68/H is cytotoxisch gebleken, zoals werd gemeten door de 'W. celgiftigheidstest'. Er werd op zes tumorcelsoorten getest:

- PC rat pheochromocytoma
- B16 muismelanoma, Cos.
- SV-40-getransformeerde apeniertumor
- HeLa menselijke baarmoederhalskanker
- MCF-7 menselijke borstklierkanker en 293T
- Het adenovirus 5 DNA-getransformeerde menselijke niercellen
- Glioblastoma Multiforme.

De titerafhankelijkheid van het celgiftige effect van MTH-68/H toonde de verschillen tussen deze tumorcelsoorten aan. De replicatie van het virus in twee van de tumorcelsoorten werd getest. Het non-neoplas-tische NIH3T3 muisfibroblast en Rat-1 rattenfibroblast waren volledig bestand tegen het celdodende effect van MTH-68/H (Z. Fabian en J. Szeberenyi, ongepubliceerde resultaten).

In PC12-cellen, een breed gebruikte modelcellijn voor differentiatie, werd door MTH-68/H een titerafhankelijke apoptotische DNA-fragmentatie bewerkstelligd [8,12]. De resultaten van deze celcultuurstudies ondersteunen in hoge mate de aanwijzing dat MTH-68/H, naast een potentieel immunostimulatief effect, zijn antikankeractie uitvoert door een directe en selectieve aanval op en doding van tumorcellen [33].

Klinische ervaring

Pollak c.s. [20] beschreven twee casussen van radicale operatieve therapie zonder recidief binnen tenminste tien jaar en herziene vergelijkbare casussen in de literatuur. Salvati c.s. [21] rapporteerden over elf patiënten met GBM die nadat de diagnose was vastgesteld nog tenminste vijf jaar leefden. Yoshida c.s. [22] beschreef twee gevallen van mensen die langer dan tien jaar leefden na het verwijderen van GBM uit de frontale lob, gevolgd door chemotherapie en radiotherapie; zij beschouwen de radicale operatieve verwijdering van de tumor en de relatief jonge leeftijd van de patiënten als de hoofdfactoren van het lange overleven.



Professor Gorter met Dr Gerhard Noss en trouwe laborante en medewerkster na de gedane arbeid

Een speciaal type glioblastoma multiforme, histologisch gekarakteriseerd door de overheersing van bizarre, veelkernige reuzencellen, vertegenwoordigt een specifieke subgroep, die zich onderscheidt door een gunstiger prognose en long term survival. Klein c.s. [23] nam de literatuur nog eens door en voegde er de casus aan toe van een kind, dat 11 jaar leefde na de operatie, en die op het moment van publicatie nog steeds in leven was. Deze speciale subgroep behandelt ongeveer 5% van de GBMs [23]. Reuzencelglioblastoma's vormen een specifieke groep binnen de moleculaire genetische studies [24]. De vraag rijst, of in de voorgaande gevallen de reuzencel herkend is en of tenminste een deel van de gevallen met long term survival niet eigenlijk tot deze subgroep behoort.

Gentherapie mikt op de introductie van additioneel genetisch materiaal dat is vertaald in proteïnen in de tumorcel en die de ongecontroleerde, snelle toename neutraliseert. Als bacildrager voor gentransfers worden genetisch gemodificeerde retrovirussen, adenovirussen, coxsackievirussen en een verdund herpes simplex virus gebruikt. Voor wat betreft de glioma's hebben dwarsdoorsneden van suïcidale genen, zoals het herpes simplex virus tymidine kinase of antiangiogene genen,

tumor onderdrukkende genen zoals p53 en E2F-1, van celoppervlaktereceptoren en van genen, op de voorgrond gestaan van het wetenschappelijke onderzoek om apoptosis (b.v. *box*) te induceren [25,26,27,28].

Therapie met oncolytische virussen is niet nieuw; er bestaat een groeiende interesse voor deze behandeling onder de oncologen [4,29,30]. Diverse virusstrains, inclusief retrovirussen, adenovirussen, het herpes virus, parvo- en paramyxovirussen werden oncolytische eigenschappen toegedicht [4,31]. Misschien is de meest effectieve klinische ervaring wel bereikt met het paramyxovirus, de stam NDV, waarop MTH-68/H is gebaseerd [6,7].

Om het antitumoreffect te onderzoeken van NDV, vond LJ Xue, dat het sterk onderdrukkende effect van NDV voor wat betreft de groei van deze tumorcellen effectief was, ongeacht de dosering. Zij concludeerden, dat het NDV een potentiële antitumoragent [32] zou kunnen zijn. Al eerder toonde V. Zaitsev, dat NDV een eiwit had, genaamd hemagglutinin neuraminidasa (HN), dat speekselzuur herkenning vermocht, hiermee bewijs leverend voor zijn betrokkenheid bij cell fusion [34].

V. *Dolganiuc* onderzocht de associatie van het NDV fusion (F) proteïne met cholesterolrijke vliedsdomeinen en vond dat een specifieke plaats van het F-eiwit niet vereist is voor cell-to-cell fusion [35]. In principe tonen de resultaten van N. Bar-Eli aan, dat NDS voorkeursschade toebrengt aan lymphomacellen, boven niet-maligne, normale cellen[36]. Het HN-eiwit van het NDV speelt een cruciale rol in het proces van infecteren, stelt Z. Huang, het bevestigt de hypothese, dat de virulentie van NDV multigeen is en dat de splitsing van F-proteïnen alléén niet de virulentie van een strain bepaalt [37].

Toepassing van het Newcastle Disease Virus in het Keulse Model

In het Keulse Model, binnen het Medical Center Cologne, is het NDV stam Rome onlangs geïntroduceerd voor de behandeling van (in de eerste plaaats) solide tumoren. Het NDV stam Rome is in zijn geheel gesequenteerd en daarmee geheel bekend.

Het virus wordt gemaakt in het laboratorium van Dr Gerhard Noss, viroloog, en Robert Gorter, hoofd van het MCC, in Bad Segesberg in de buurt van Hamburg in Duitsland (zie foto's). Niet alleen wordt net NDV stam Rome daar gefabriceerd maar ook bepaalde sterk-werkende oncolytische reovirussen en andere oncolytische virussen. Prof. Gorter maakt het virus zelf en soms onder het wakende oog van Dr Noss.



in dit gebouw is het Instituut en laboratorium voor het kweken van oncolytische virussen in Bad Segesberg bij Hamburg gehuisvest.

Patiënten die geschikt zijn voor behandeling met NDV stam Rome zullen gewoonlijk NDV ontvangen door middel van een intra-arteriële catheter om het virus zo dicht mogelijk bij de tumorplaats in te brengen. Wij van Medical Center Cologne werken nauw samen met twee uitermate ervaren artsen (Dr. Stefan Märcklin en Dr. Bärbel Breshan), die gespecialiseerd zijn in het implanteren van deze catheters.

Een tweede vorm van toepassing is om het NDV intratumoraal in te brengen. Of een intra-arteriële catheter gebruikt wordt of dat het virus intraveneus of direct in de tumor ingespoten wordt (zoals bij intracraniale tumoren) hangt van diverse

factoren af. Het virus kan ook intraveus of per inhalatie (dm.v. een vernevelaar) worden gegeven

De eerste ervaringen met deze behandeling zijn zeer positief uitgevallen en een uitgebreidere klinische studie is in voorbereiding om de doeltreffendheid en de mogelijke bijeffecten te documenteren.

REFERENCES.

1. Emmerson P T, Newcastle disease virus (Paramyxoviridae); Virology and Microbiology; Academic Press. University of Newcastle upon Tyne, UK; 1999.
2. Csatory LK, Csatory E, Moss RW: Scientific interest in Newcastle disease virus is reviving. J Natl Cancer Inst 92: 493-494, 2000
3. Lorence RM, Roberts MS, Groene WS, Rabin H: Replication-competent, oncolytic Newcastle disease virus for cancer therapy. In: Driever PH, Rabkin SD (eds): Replication-Competent Viruses for Cancer Therapy. Monographs in Virology, Vol 22. Doerr HW, Karger, 2001, 160-182
4. Szeberenyi J, Fabian Z, Torocsik B, Kiss K, Csatory LK: Newcastle disease virus-induced apoptosis in pheochromocytoma cells. Am J Therap 10(4): 282-288, 2003
5. Reichard KW, Lorence RM, Cascino CJ: Selective replication of Newcastle disease virus (NDV) in cancer cells is associated with virus-induced cell fusion. Proc Am Assoc Cancer Res 33: 521, 1992
6. Reichard KW, Lorence RM, Cascino CJ, Peebles ME, Walter RJ, Fernando MB, Reyes HM, Greager JA: Newcastle disease virus selectively kills human tumor cells. J Surg Res 52: 448-53, 1992
7. Fazakerley J, Allsopp TE: Programmed cell death in virus infections of the nervous system. In: Gosztonyi G (ed) The Mechanisms of Neuronal Damage in Virus Infections of the Nervous System. CTMI 253: 95-119 (2001)
8. Fabian Z, Torocsik B, Csatory LK, Kiss K, Szeberenyi J: Induction of apoptosis by a Newcastle disease virus vaccine (MTH-68/H) in PC12 rat pheochromocytoma cells. Anti-cancer Res 21: 125-136, 2001
9. Reichard KW, Lorence RM, Katubig BB, Peebles ME, Reyes HM: Retinoic acid enhances killing of neuroblastoma cells by Newcastle disease virus. J Pediatr Surg 28: 1221-1225, 1993
10. Lam KM, Vasconcelos AC, Bickford AA: Apoptosis as a cause of death in chicken embryos inoculated with Newcastle disease virus. Microb Pathol 19: 169-174, 1995
11. Reichard KW, Lorence RM, Cascino CJ: Selective replication of Newcastle disease virus (NDV) in cancer cells is associated with virus-induced cell fusion. Proc Am Assoc Cancer Res 33: 521, 1992
12. Webb HE, Gordon Smith CE: Viruses in the treatment of cancer. Lancet 1: 1206-1208, 1970
13. Driever PH, Rabkin SD (eds): Replication-Competent Viruses for Cancer Therapy. Monographs in Virology. Vol 22. Karger, Basel, 2001
14. Nemunaitis J: Live viruses in cancer treatment. Oncology 16: 1483-1492, 2002
15. Nelson NJ: Viruses and cancer. J Natl Cancer Inst 91: 1709, 1999

16. Cassell WA, Garrett RE: Newcastle disease virus as an antineoplastic agent. *Cancer* 18: 863-868, 1965
17. Csatory LK: Viruses in the treatment of cancer. *Lancet* 2: 825, 1971
18. Csatory LK, Moss RW, Beuth I, Torocsik B, Szeberenyi J, Bakacs T: Beneficial treatment of patients with advanced cancer using a Newcastle disease virus vaccine (MTH-68/H).
19. Csatory LK, Eckhardt-S, Bukosza I, Czeglédi F, Fenyvesi C, Gergely P, Bodey B, Csatory CM: Attenuated veterinary virus vaccine for the treatment of cancer. *Cancer Detect Prev* 17: 619-627, 1993
20. Pollak L, Gur R, Walach N, Reif R, Tamir L, Schiffer J: Clinical determinants of long-term survival in patients with glioblastoma multiforme. *Turnori* 83: 613-617, 1997.
21. Salvati M, Cervoni L, Artico M, Caruso R, Gagliardi FM; Long-term survival in patients with supratentorial glioblastoma. *J Neuro-Oncol* 36: 61-64, 1998
22. Yoshida T, Kawano N, Oka H, Fujii K, Nakazato Y: Clinical cure of glioblastoma - two case reports. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 40: 224-229, 2000
23. Klein R, Molenkamp G, Sorensen N, Roggendorf W: Favorable outcome of giant cell glioblastoma in a child. Report of an 11-year survival period. *Childs Nerv Syst* 14: 288-291, 1998
24. Meyer-Puttlitz B, Hayashi Y, Wahaa A, Rollbrocker B, Bostrom J, Wiestler OD, Louis DN, Reifenberger G, von Deimling A: Molecular genetic analysis of giant cell glioblastomas. *Am J Pathol* 151: 853-857, 1997
25. Alemany R, Gomez-Manzano C, Balague C, Yung WK, Curiel DT, Kyritsis AP, Fueyo J: Gene therapy for glioblastomas: Molecular targets, adenoviral vectors, and oncolytic adenoviruses. *Exp Cell Res* 252: 1-12, 1999
26. Markert JM, Gillespie GY, Weichselbaum RR, Roizman B, Whitley RJ: Genetically engineered HSV in the treatment of glioma: a review. *Rev Med Virol* 10: 17-30, 2000
27. Tunici P, Gianni D, Finocchiaro G: Gene therapy of glioblastomas: from suicide to homicide. *Prog Brain Res* 132: 711-719, 2001
28. Karpati G, Li H, Nalbantoglu J: Molecular therapy for glioblastoma. *Curr Opin Mol Ther* 1: 545-552, 1999 Pennisi E: Training viruses to attack cancers. *Science* 282: 1244-1246, 1998
29. Pennisi E: Training viruses to attack cancers. *Science* 282: 1244-1246, 1998
30. Nelson NJ: Scientific interest in Newcastle disease virus is reviving. *Viruses and cancer. J Natl Cancer Inst* 91: 1708-1710, 1999
31. Fueyo J, Alemany R, Gomez-Marzano C, Fuller GN, Khan A, Conrad CA, Liu TJ, Jiang H, Lemoine MG Suzuki K, Sawaya R, Curiel DT, Alfred Yung WK, Lang FF: Preclinical characterization of the antiglioma activity of a tropism-enhanced adenovirus targeted to the retinoblastoma pathway. *J Natl Cancer Inst* 95: 652-660, 2003
32. Xue LJ, Jin NY, Gong W, Wang HW, Sun DH, Luo QF, Ge T, Li P. The Effect of Newcastle disease virus on the biological behavior of tumor cells. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*. 2003 Jan;19(1):29-31.
33. Csatory LK, Gosztonyi G, Szeberenyi J, Fabian Z, Liszka V, Bodey B, Csatory CM. MTH-68/H oncolytic viral treatment in human high-grade gliomas. *J Neurooncol*. 2004 Mar-Apr;67(1-2):83-93.
34. Zaitsev V, von Itzstein M, Groves D, Kiefel M, Takimoto T, Portner A, Taylor G. Second sialic acid binding site in Newcastle disease virus hemagglutinin-neuraminidase: implications for fusion. *J Virol*. 2004 Apr;78(7):3733-41.
35. Dolganiuc V, McGinnes L, Luna EJ, Morrison TG. Role of the cytoplasmic domain of the Newcastle disease virus fusion protein in association with lipid rafts. *J Virol*. 2003 Dec;77(24):12968-7

36. Bar-Eli N, Giloh H, Schlesinger M, Zakay-Rones Z. Preferential cytotoxic effect of Newcastle disease virus on lymphoma cells. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1996;122(7):409-15.
37. Huang Z, Panda A, Elankumaran S, Govindarajan D, Rockemann DD, Samal SK. The hemagglutinin-neuraminidase protein of Newcastle disease virus determines tropism and virulence. *J Virol.* 2004 Apr;78(8):4176-84.