

# O papel do Epstein Barr vírus na carcinogênese oral

The role of Epstein Barr virus in oral carcinogenesis

## RESUMO

**Introdução:** o carcinoma espinocelular (CEC) é o câncer de cabeça e pescoço de maior ocorrência, representando cerca de 90% de todos esses tumores. O CEC apresenta diversos fatores de risco, como fumo, álcool, e alguns vírus de potencial oncogênico, entre eles o Epstein Barr vírus (EBV) que é um membro da família Herpesviridae e apresenta um tropismo por linfócitos B e também por células epiteliais.

**Objetivo:** realizar um levantamento na literatura da presença do EBV em carcinomas orais.

**Conclusão:** o EBV está intimamente relacionado com carcinoma de nasofaringe, um CEC de alta ocorrência no sudeste asiático, no entanto o seu papel nos demais CEC orais ainda não foi comprovado.

**Palavras-chave:** Infecções por Vírus Epstein-Barr. Neoplasias Bucais. Carcinoma de Células Escamosas. Carcinoma.

## ABSTRACT

**Introduction:** the squamous cell carcinoma (SCC) is the head and neck cancer of higher occurrence, representing about 90% of all these tumors. The SCC has several risk factors as smoking, alcohol and some oncogenic viruses, including the Epstein Barr virus (EBV). The EBV is a member of Herpesviridae family and has tropism for B lymphocytes and also for epithelial cells.

**Aim:** the aim of this study was accomplish a review of the literature about the presence of the EBV in oral carcinomas.

**Conclusion:** EBV is closely related to nasopharyngeal carcinoma, a SCC of high incidence in Southeast Asia, however its role in others oral SCC has not been proved.

**Keywords:** Epstein-Barr Virus Infections. Mouth Neoplasms. Carcinoma, Squamous Cell. Carcinoma.

Lígia Lavezo Ferreira\*  
Adriana Demathé\*\*  
Daniel Galera Bernabé\*\*\*  
João Paulo De Carli\*\*\*\*  
Marcelo Coelho Goiato\*\*\*\*\*  
Glauco Issamu Miyahara\*\*\*\*\*

\* CD, Aluna do Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Departamento de Estomatologia, Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, SP, Brasil.

\*\* CD, Me, Aluna do Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Departamento de Estomatologia, Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, SP, Brasil.

\*\*\* CD, Me, Dr, Pós-Doutorando, Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, SP, Brasil.

\*\*\*\* CD, Me, Professor Assistente, Faculdade de Odontologia, Universidade de Passo Fundo, Passo Fundo, RS, Brasil.

\*\*\*\*\* CD, Me, Dr, Professor Adjunto, Departamento de Oncologia Bucal, Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, SP, Brasil.

## Endereço para correspondência:

Glauco Issamu Miyahara  
Rua José Bonifácio, 1193, Bairro Vila Mendonça, Araçatuba (SP) – CEP: 16015-050  
E-mail: miyahara@foa.unesp.br

Enviado: 10/11/2010

Aceito: 22/03/2011

## INTRODUÇÃO

### Epstein-barr vírus

O vírus Epstein Barr (EBV) é um membro da família *Herpesviridae*, da subfamília *gammaherpesviridae* que apresenta um tropismo por linfócitos B e também infecta células epiteliais<sup>1,2</sup>. O vírus do EBV é composto por uma linear e dupla cadeia de DNA contido em um nucleocapsídeo icosaédrico de cerca de 100 nm de diâmetro, que é cercado por um tegumento protéico e um envelope de bicamada lipídico derivado da membrana nuclear interna das células hospedeiras<sup>3</sup>.

O único hospedeiro natural para o EBV é o ser humano, e as células alvos para o EBV são principalmente os linfócitos B e células epiteliais. O ciclo de vida está dividido em fase lítica e latente<sup>4</sup>. O EBV é um dos agentes causadores da mononucleose infecciosa e infecta cerca de 95% da população mundial adulta de forma assintomática ao longo de toda a vida do hospedeiro, e seu estado latente pode evoluir para produzir vários linfomas de células B, carcinomas orais, especialmente o de nasofaringe, câncer gástrico, Linfoma de Burkitti e outros<sup>1,5-6</sup>.

A maior parte conhecida sobre a biologia do EBV está relacionada com sua interação com os linfócitos B. Isto é principalmente um resultado da capacidade do EBV prontamente infectar e transformar um linfócito B normal que está em repouso in vitro<sup>7</sup>. Além de infectar os linfócitos B, o vírus também pode se alojar em células epiteliais da orofaringe e de glândulas salivares, e periodicamente replicam na orofaringe ou no epitélio de glândulas salivares e depois é excretado na saliva<sup>8</sup>.

O ciclo de vida do EBV envolve dois compartimentos: o sangue periférico e a cavidade oral. A memória da infecção latente dos linfócitos B circula no sangue periférico e acredita-se que constituem o principal reservatório para o EBV persistente. Os linfócitos B infectados presentes no periodonto e nas tonsilas desempenham um papel importante na liberação do vírus na saliva<sup>3</sup>.

O único reservatório do EBV considerado era os linfócitos B em circulação, porém dados recente demonstram claramente que pacientes tratados com rituximab, uma droga anticâncer, demonstram o EBV mesmo na ausência de circulação de linfócitos B. Embora o maior portal do EBV seja a orofaringe, recentes evidências apontam para vias adicionais, incluindo secreções cervicais, leite, sêmen, lágrimas e secreções uretrais<sup>9</sup>.

Dois tipos diferente de EBV, denominados EBV tipo 1 e EBV tipo 2, foram identificados com base em divergentes sequências de DNA nos antígenos nuclear EBV codificado (EBNA2 e EBNA3, respectivamente). Os dois tipos apresentam-se em diferentes localizações geográficas, o EBV-1 é predominante em países ocidentais, e o EBV- 2 é prevalente na África, Oceania (Nova Guiné), e em pacientes HIV positivo. As propriedades biológicas desses 2 tipos são também distintas, o EBV-1 é mais potente do que o EBV-2 na transformação e imortalização de linfócitos B infectados in vitro, mais ambos os tipos de EBV podem atuar como patógenos humanos<sup>3,10</sup>.

Muitos estudos têm demonstrado que a expressão de genes virais latentes, especialmente os genes EBNA e LMP-1 (proteína de membrana latente- 1), tem sido intimamente associado com infecção latente que se correlaciona com a imortalização e carcinogênese<sup>11</sup>.

Apesar da capacidade inflamatória e indução de crescimento e transformação do EBV, a maioria dos indivíduos infectados controla o vírus eficientemente e permanecem livres de doenças associadas ao EBV<sup>3</sup>. Em indivíduos saudáveis, as infecções latentes do EBV parecem estar principalmente confinadas às células B em repouso<sup>7</sup>.

### **Câncer bucal**

O câncer é um problema de saúde pública, tanto nos países desenvolvidos como nos que estão em desenvolvimento e constitui uma importante causa de doença e morte no Brasil. Segundo o INCA (Instituto Nacional de Câncer) a estimativa do câncer no ser humano para o ano de 2010, com referência para 2011, é esperada 236.240 casos novos de câncer para o sexo masculino e 253.030 para sexo feminino. O câncer de boca é o sexto tipo de câncer com maior taxa de mortalidade, atingindo oficialmente, cerca de três mil pessoas por ano no Brasil, ele causou 6.214 mortes no ano de 2008, e estima-se mais de 14 mil novos casos para o ano de 2010 – 2011<sup>12</sup>.

Os carcinomas da cavidade oral são as doenças malignas que se desenvolvem nos lábios, língua, glândulas salivares, gengiva, assoalho de boca, orofaringe, superfícies vestibulares, e outros locais intra-orais de acordo com a Organização Mundial de Saúde. Destes o carcinoma espinocelular (CEC) é o mais comum, correspondendo com cerca de 90% de todos os cânceres de cabeça e pescoço<sup>13</sup>. O CEC tipicamente afeta homens na sexta década de vida, e os fatores de risco inclui o uso de tabaco, consumo de álcool, radiação, e irritantes crônicos, além desses fatores a associação com alguns tipos de vírus como HPV e EBV também podem contribuir para a carcinogênese oral<sup>14-15</sup>. A hipótese de associação viral na etiologia do CEC é reforçada pelo fato da maioria da população ser exposta cronicamente aos agentes químicos cancerígenos presentes no tabaco e álcool, e mesmo assim apenas uma pequena minoria de usuários desses agentes desenvolvem o CEC. Apesar do EBV ser um vírus com grande potencial oncogênico e estar frequentemente presente na cavidade bucal, apenas uma pequena porção de EBV associados às lesões evoluem para câncer; assim reforçando uma hipótese de que o EBV combinado aos agentes químicos está envolvido no desenvolvimento do CEC<sup>14-16</sup>.

O carcinoma de nasofaringe é um CEC com alta ocorrência no sudeste asiático e no sul da China, com uma malignidade mais acentuada nos pacientes de sexo masculino. O DNA do EBV tem sido isolado com frequência em células do carcinoma de nasofaringe, e está consistentemente associado ao seu desenvolvimento, sendo considerado como um dos seus fatores de risco<sup>17</sup>. Devido ao aumento na detecção de EBV em muitos cânceres, inúmeras pesquisas moleculares sobre o câncer oral, que usam principalmente PCR e métodos de hibridização in situ para detecção do DNA viral e transcrições de RNA, têm sido realizadas em todo o mundo<sup>11</sup>.

Até hoje foram usadas várias técnicas em diferentes tipos de fontes de materiais são realizados para detectar o EBV em neoplasias, obtendo diferentes porcentagens de detecção, como demonstrado no quadro na página seguinte.

Estudo	Método de detecção	Tipo de material	+	%
Nonoyama <i>et al.</i> <sup>18</sup> , 1975	cRNA	Tecido fresco	18/23	78,27
Mao & Smith <sup>19</sup> , 1993	PCR	Células exfoliada	10/20	50
Van Rensburg <i>et al.</i> <sup>20</sup> , 1995	PCR	Tecido parafinado	13/48	27
Atula <i>et al.</i> <sup>21</sup> , 1997	SBH	Tecido fresco	0/79	0
Vera-Sempere <i>et al.</i> <sup>22</sup> , 1998	n-PCR e ISH	Tecido parafinado	42/55	76
Maeda <i>et al.</i> <sup>23</sup> , 1998	PCR	Tecido parafinado	29/45	64,4
Kobayashi <i>et al.</i> <sup>24</sup> , 1999	PCR, Southern blot	Tecido fresco	7/46	15,2
Lo <i>et al.</i> <sup>25</sup> , 1999	Q-PCR	Plasma	55/57	96
Lee <i>et al.</i> <sup>26</sup> , 2000	ISH	Punção aspirativa de metástase	0/19	0
Paulino <i>et al.</i> <sup>27</sup> , 2000	ISH e Imuno-histoquímica	Tecido parafinado	0/15	0
Gonzalez-Moles <i>et al.</i> <sup>28</sup> , 2002	PCR	Tecido parafinado	15/78	19,2
Sand <i>et al.</i> <sup>16</sup> , 2002	PCR	Tecido fresco	11/29	37,9
Yang <i>et al.</i> <sup>29</sup> , 2003	PCR	Tecido parafinado	0/37	0
Tsang <i>et al.</i> <sup>30</sup> , 2003	PCR	Tecido fresco	0/26	0
Goldenberg <i>et al.</i> <sup>31</sup> , 2004	Q-PCR	Tecido fresco	76/300	25,4
Mirzamani <i>et al.</i> <sup>32</sup> , 2006	ISH	Tecido parafinado	19/20	95
Tiwawech <i>et al.</i> <sup>33</sup> , 2008	PCR	Sangue periférico	72/75	96
Khademi <i>et al.</i> <sup>34</sup> , 2009	PCR	Tecido parafinado	10/32	31,25
Kis <i>et al.</i> <sup>8</sup> , 2009	PCR	Tecido fresco	48/65	73,8
Yen <i>et al.</i> <sup>11</sup> , 2009	Microarray hybridization	Tecido fresco	47/57	82,5
Chen <i>et al.</i> <sup>35</sup> , 2010	QD-FISH	Tecido parafinado	32/35	91,43
Jalouli <i>et al.</i> <sup>14</sup> , 2010	semi-nPCR, nPCR	Tecido fresco	18/62	29
Matalka <i>et al.</i> <sup>36</sup> , 2011	ISH	Tecido parafinado	36/39	92,3

QD-FISH =quantum dot fluorescent in situ hybridization

Q-PCR = Real-Time quantitative PCR

ISH= In situ hybridization

cRNA= complementary RNA

PCR= Polymerase Chain Reaction

SBH= Southern blot hybridization

### Carcinogênese bucal

O EBV foi o primeiro vírus humano a ser atribuído o potencial oncogênico<sup>37</sup>, ele foi relatado pela primeira vez em 1964 como o agente etiológico do linfoma de Burkitt, e desde então tem sido associado a um grande número de lesões malignas e potencialmente malignas na cavidade oral<sup>38</sup>. A capacidade de infecções latentes pelo EBV para transformar linfócitos B e células epiteliais pode dar origem a tumores no tecido linfóide, na nasofaringe e tecido epitelial<sup>3</sup>.

O EBV oncogênico age provocando mudanças somáticas nas células, que dessa forma adquirem capacidades adicionais, permitindo se adaptar ao ambiente em mudança e

superar as prevalentes restrições do hospedeiro encontradas durante o desenvolvimento do tumor<sup>39</sup>. Várias proteínas virais foram encontradas e estão envolvidas na atividade transformadora e na carcinogênese induzida pelo EBV, que incluem a latência associada à proteína de membrana -1 e -2 (LMP-1 e LMP-2) e antígenos nucleares do Epstein-Barr vírus (EBNA1-6)<sup>1,8,33</sup>.

No caso do carcinoma de nasofaringe, as células tumorais são uma expansão clonal de células infectadas pelo EBV, o carcinoma de nasofaringe abriga múltiplas cópias de EBV epissomas monoclonal e especificamente expressa às proteínas virais EBNA1, LMP1 e LMP2A. O papel principal do EBNA1 é manter o EBV epissomal, e a função do LMP2A é ainda incerta, mais acredita-se estar envolvida na reativação do EBV. O LMP1 é um potente oncogene por si só, e também ativa mecanismos do hospedeiro implicados na invasão tumoral e supressão da resposta imune<sup>39</sup>.

O EBV é um vírus oncogênico, com papel comprovado em uma série de desordens malignas, sendo considerado um dos principais causadores do câncer de nasofaringe. Enquanto uma associação entre o carcinoma de nasofaringe indiferenciado e o EBV é estabelecida, outros subtipos de câncer de nasofaringe não têm a mesma associação, sugerindo a heterogeneidade na etiologia<sup>40</sup>.

## CONCLUSÃO

- A positividade para a presença do EBV em carcinomas orais apresenta uma grande variação de estudo para estudo, variando numa proporção entre 0% e 90%, dessa forma não há uma explicação consistente a cerca da infecção pelo EBV em carcinomas orais. Embora a cavidade oral seja muito próxima da faringe nasal, a associação do câncer oral com o EBV é ainda incerta.

## REFERÊNCIAS

1. González X, Correnti M, Rivera H, Perrone M. Epstein Barr Virus detection and latent membrane protein 1 in oral hairy leukoplakia in HIV+ Venezuelan patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2010; 15(2): e297-302.
2. Takacs M, Banati F, Koroknai A, Segesdi J, Salamon D, Wolf H, Niller HH, Minarovits J. Epigenetic regulation of latent Epstein-Barr virus promoters. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1799 (3-4): 228-35.
3. Slots J, Saygun I, Sabeti M, Kubar A. Epstein-Barr virus in oral diseases. *J Periodontal Res* 2006; 41(4): 235-44.
4. Bocian J, Januszkiewicz-Lewandowska D. Epstein-Barr virus infection - life cycle, methods of diagnosis, associated diseases. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2011; 65: 286-98.
5. Dolcetti R, Masucci MG. Epstein-Barr virus: induction and control of cell transformation. *J Cell Physiol* 2003; 196(2): 207-18.
6. Al Moustafa AE, Chen D, Ghabreau L, Akil N. Association between human papilloma-virus and Epstein-Barr virus infections in human oral carcinogenesis. *Med Hypotheses* 2009; 73(2): 184-6.
7. Shah KM, Young LS. Epstein-Barr virus and carcinogenesis: beyond Burkitt's lymphoma. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15(11): 982-8.



8. Kis A, Fehér E, Gáll T, Tar I, Boda R, Tóth ED, et al. Epstein-Barr virus prevalence in oral squamous cell cancer and in potentially malignant oral disorders in an eastern Hungarian population. *Eur J Oral Sci* 2009; 117(5): 536-40.
9. Perera RA, Samaranayake LP, Tsang CS. Shedding dynamics of Epstein-Barr virus: A type 1 carcinogen. *Arch Oral Biol* 2010; 55(9): 639-47.
10. Robaina TF, Valladares CP, Tavares DS, Napolitano WC, Silva LE, Dias EP, et al. Polymerase chain reaction genotyping of Epstein-Barr virus in scraping samples of the tongue lateral border in HIV-1 seropositive patients. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2008; 103(4): 326-31.
11. Yen CY, Lu MC, Tzeng CC, Huang JY, Chang HW, Chen RS, et al. Detection of EBV infection and gene expression in oral cancer from patients in Taiwan by microarray analysis. *J Biomed Biotechnol* 2009; 2009: 904589.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Estimativas da incidência e mortalidade por câncer no Brasil 2010. Rio de Janeiro. INCA, 2010.
13. Luo CW, Roan CH, Liu CJ. Human papillomaviruses in oral squamous cell carcinoma and pre-cancerous lesions detected by PCR-based gene-chip array. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2007; 36(2): 153-8.
14. Jalouli J, Ibrahim SO, Mehrotra R, Jalouli MM, Sapkota D, Larsson PA, et al. Prevalence of viral (HPV, EBV, HSV) infections in oral submucous fibrosis and oral cancer from India. *Acta Otolaryngol* 2010; 130(11): 1306-11.
15. Jalouli J, Ibrahim SO, Sapkota D, Jalouli MM, Vasstrand EN, Hirsch JM, et al. Presence of human papilloma virus, herpes simplex virus and Epstein-Barr virus DNA in oral biopsies from Sudanese patients with regard to toombak use. *J Oral Pathol Med* 2010; 39(8): 599-604.
16. Sand LP, Jalouli J, Larsson PA, Hirsch JM. Prevalence of Epstein-Barr virus in oral squamous cell carcinoma, oral lichen planus, and normal oral mucosa. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 93(5): 586-92.
17. Yoshizaki T, Ito M, Muroso S, Wakisaka N, Kondo S, Endo K. Current understanding and management of nasopharyngeal carcinoma. *Auris Nasus Larynx*. 2011
18. Nonoyama M, Kawai Y, Pagano JS. Detection of Epstein-Barr virus DNA in human tumors. *Bibl Haematol* 1975; (40): 577-83.
19. Mao EJ, Smith CJ. Detection of Epstein-Barr virus (EBV) DNA by the polymerase chain reaction (PCR) in oral smears from healthy individuals and patients with squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* 1993; 22(1): 12-7.
20. Van Rensburg EJ, Engelbrecht S, Van Heerden W, Raubenheimer E, Schoub BD. Detection of EBV DNA in oral squamous cell carcinomas in a black African population sample. *In Vivo* 1995; 9(3): 199-202.
21. Atula S, Auvinen E, Grenman R, Syrjänen S. Human papillomavirus and Epstein-Barr virus in epithelial carcinomas of the head and neck region. *Anticancer Res* 1997; 17(6D): 4427-33.
22. Vera-Sempere F, Burgos J, Botella MS, Morera C. Comparative analysis of Epstein-Barr virus (EBV) detection by nested-PCR and non-isotopic in situ hybridization in nasopharyngeal carcinoma (NPC). *Clin Chim Acta* 1998; 271(2): 119-32.
23. Maeda T, Hiranuma H, Matsumura S, Furukawa S, Fuchihata H. Epstein-Barr virus infection and response to radiotherapy in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Cancer Lett* 1998; 125(1-2): 25-30.

24. Kobayashi I, Shima K, Saito I, Kiyoshima T, Matsuo K, Ozeki S, et al. Prevalence of Epstein-Barr virus in oral squamous cell carcinoma. *J Pathol* 1999; 189(1): 34-9.
25. Lo YM, Chan LY, Lo KW, Leung SF, Zhang J, Chan AT, et al. Quantitative analysis of cell-free Epstein-Barr virus DNA in plasma of patients with nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Res* 1999; 59(6): 1188-91.
26. Lee WY, Hsiao JR, Jin YT, Tsai ST. Epstein-Barr virus detection in neck metastases by in-situ hybridization in fine-needle aspiration cytologic studies: an aid for differentiating the primary site. *Head Neck* 2000; 22(4): 336-40.
27. Paulino AF, Singh B, Carew J, Shah JP, Huvos AG. Epstein-Barr virus in squamous carcinoma of the anterior nasal cavity. *Ann Diagn Pathol* 2000; 4(1): 7-10.
28. Gonzalez-Moles MA, Gutierrez J, Rodriguez MJ, Ruiz-Avila I, Rodriguez-Archilla A. Epstein-Barr virus latent membrane protein-1 (LMP-1) expression in oral squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 2002; 112(3): 482-7.
29. Yang YY, Koh LW, Tsai JH, Tsai CH, Wong EF, Lin SJ, et al. Involvement of viral and chemical factors with oral cancer in Taiwan. *Jpn J Clin Oncol* 2004; 34(4): 176-83.
30. Tsang NM, Chang KP, Lin SY, Hao SP, Tseng CK, Kuo TT, et al. Detection of Epstein-Barr virus-derived latent membrane protein-1 gene in various head and neck cancers: is it specific for nasopharyngeal carcinoma? *Laryngoscope* 2003; 113(6): 1050-4.
31. Goldenberg D, Benoit NE, Begum S, Westra WH, Cohen Y, Koch WM, et al. Epstein-Barr virus in head and neck cancer assessed by quantitative polymerase chain reaction. *Laryngoscope* 2004; 114(6): 1027-31.
32. Mirzamani N, Salehian P, Farhadi M, Tehran EA. Detection of EBV and HPV in nasopharyngeal carcinoma by in situ hybridization. *Exp Mol Pathol* 2006; 81(3): 231-4.
33. Tiwawech D, Srivatanakul P, Karalak A, Ishida T. Association between EBNA2 and LMP1 subtypes of Epstein-Barr virus and nasopharyngeal carcinoma in Thais. *J Clin Virol* 2008; 42(1): 1-6.
34. Khademi B, Mahmoudi J, Monabati A, Maghsoudi B, Ashraf MJ, Mohammadianpanah M, et al. Molecular diagnosis of nasopharyngeal carcinoma using detection of Epstein-Barr virus latent membrane protein-1 gene in cervical metastatic lymph nodes. *Am J Otolaryngol* 2009; 30(2): 95-100.
35. Chen HL, Peng J, Zhu XB, Gao J, Xue JL, Wang MW, et al. Detection of EBV in nasopharyngeal carcinoma by quantum dot fluorescent in situ hybridization. *Exp Mol Pathol* 2010; 89(3): 367-71.
36. Matalka I, Al Hamad M, Al-Hussaini M, Alzoubi FQ. The incidence of Epstein-Barr virus in nasopharyngeal carcinoma of Jordanian patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. Springer. 2011
37. Niller HH, Wolf H, Minarovits J. Epigenetic dysregulation of the host cell genome in Epstein-Barr virus-associated neoplasia. *Semin Cancer Biol* 2009; 19(3): 158-64.
38. Lan K, Verma SC, Murakami M, Bajaj B, Robertson ES. Epstein-Barr Virus (EBV): infection, propagation, quantitation, and storage. *Curr Protoc Microbiol* 2007; Chapter 14: Unit 14E.2.
39. Ng MH, Chan KH, Ng SP, Zong YS. Epstein-Barr virus serology in early detection and screening of nasopharyngeal carcinoma. *Ai Zheng* 2006; 25(2): 250-6.
40. Laborde RR, Novakova V, Olsen KD, Kasperbauer JL, Moore EJ, Smith DI. Expression profiles of viral responsive genes in oral and oropharyngeal cancers. *Eur J Cancer* 2010; 46(6): 1153-8.