
Factores que participan en la interacción huésped-agente patógeno en el riesgo de Linfoma de Hodgkin inducido por el virus Epstein Barr.

Luz María Torres Espíndola¹, José Arellano Galindo², Rafael Velázquez Cruz³ y Manuel de Jesús Castillejos López⁴.

¹Laboratorio Farmacología, Instituto Nacional de Pediatría. Delegación Coyoacán.

²Laboratorio de Virología, Departamento de Infectología, Hospital infantil de México, Federico Gómez. Delegación: Cuauhtémoc.

³Laboratorio de Genómica del Metabolismo Óseo, Instituto Nacional de Medicina Genómica. Delegación Tlalpan.

⁴Unidad de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Delegación Tlalpan, México, D.F.

Palabras clave: Linfoma de Hodgkin, factores de riesgo, virus Epstein Barr, polimorfismos de un solo nucleótido, genoma.

Resumen. El linfoma de Hodgkin (LH) es una neoplasia del sistema linfático. La incidencia mundial anual del LH es de 3-10/100,000 habitantes. El mecanismo mediante el cual se lleva a cabo la transformación celular no es completamente claro; sin embargo, algunas evidencias parecen indicar que ciertos virus oncogénicos como el virus Epstein Barr (VEB), pueden tener alto impacto en la patogénesis de la linfoproliferación. También algunos factores genéticos y ambientales pueden estar involucrados, pues se ha encontrado una alta incidencia de casos de LH entre individuos de una misma familia que comparten características genéticas y conviven en un mismo ambiente. En México se han realizado estudios encaminados a conocer la prevalencia del VEB en pacientes con LH y se ha encontrado la presencia de este virus hasta en el 64,2%. El VEB ha sido detectado en las Células Reed Sternberg (CRS) y en Células de Hodgkin (CH) en el 50% de los casos de LH clásico. No se ha dado hasta ahora una explicación satisfactoria, pero se ha propuesto que la variabilidad geográfica y la variabilidad inmunológica desempeñan un papel determinante en la positividad del VEB en LH. A pesar de los avances que hasta ahora se tienen, no existen suficientes evidencias que permitan establecer una clara asociación entre los factores del huésped, el medio ambiente y el agente patógeno en el riesgo de la linfoproliferación que conduce al desarrollo de LH.

La presente revisión tiene como objetivo analizar algunos de los factores de riesgo que influyen durante la interacción huésped, agente patógeno y medio ambiente en la etiología del LH.

Factors involved in host-pathogen interaction for the risk of Hodgkin lymphoma induced by Epstein Barr virus.

Invest Clin 2013; 54(3): 311 - 324

Keywords: Hodgkin's lymphoma, risk factors, Epstein Barr virus, single nucleotide polymorphisms, genomics.

Abstract. Hodgkin lymphoma (HL) is a neoplasm characterized by malignant cells called Reed Sternberg and Hodgkin's cells in the lymphatic system. Such cells comprise 1% of the tumor while the remainder is made up of lymphocytes, histiocytes, eosinophils and plasma non-neoplastic cells. The annual global incidence of HL is 3-10/100,000 inhabitants and is most commonly found in young adults. The mechanism by which cell transformation is accomplished is not entirely clear; however, some evidences suggest that oncogenic viruses like the Epstein Barr virus (EBV) may have a high impact on the pathogenesis of lymphoproliferation. Genetic and environmental factors could be involved, since it has been found a high incidence of HL among members of the same family. In Mexico, there have been studies to determine the prevalence of EBV in patients with HL and found the presence of this virus in up to 64.2% of the cases. EBV has been detected in the Reed Sternberg cells and Hodgkin cells in 50% of cases of classical HL. There is not a satisfactory explanation for this, but it has been proposed that geographic and immunological variabilities play a role in the positivity of EBV in HL. However, despite recent advances in the field, there is insufficient evidence to show a clear association between host factors, environment and pathogens, and the risk of lymphoproliferation leading to the development of HL. This review aims to give an overview about the risk factors that influence the interaction of host, pathogens and environment in the etiology of HL.

Recibido: 07-02-2012. Aceptado: 21-03-2013

INTRODUCCIÓN

El LH es una enfermedad compleja y multifactorial, cuya etiología no es completamente clara. A pesar de esto, los resultados de los estudios básicos y clínicos, han permitido determinar que en la interacción huésped-agente patógeno y medio ambiente, existen diversos factores de riesgo aso-

ciados al desarrollo de dicha neoplasia (1-13) (Tabla I).

VIRUS EPSTEIN BARR

Se trata del primer virus tumoral descubierto en 1964 por microscopía electrónica en células cultivadas de tejido con linfoma de Burkitt. Cuatro años más tarde fue

TABLA I
FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL LINFOMA DE HODGKIN

Factor	Índice de riesgo	Referencia
Genético	Genes RR: 4.5	Yung L y Linch D 2003 (38, 39).
Clase social	Alta RR: 2	Maggioncalda A y col. 2010 (40)
Raza	Blanca RR: 3.4	Vassallo J y Barrios E 2003 (41)
Género	Hombres RR: 3.5	Morton L y col. 2009(42).
Drogas	Dextroanfetaminas RR:2-6	Vassallo J y Barrios E 2003 (43)
Infección por VEB en la niñez	VEB RR: 4	Anderson J 2006 (44).
Inmunodeficiencias	Transplantes RR: 5-6 SIDA: RR: 18-22	Baris D and Zahm S 2000 (45). Ranganathan S y col. 2004 (46), Spina M y col. 2011 y Carbone A 2009 (47, 48).
Exposición ocupacional	Madereros RR:7.2	Landgren O y Caporaso N 2007 (49)
Exposición a agentes químicos	Diclorprop RR: 6.35	Pahwa P y col. 2009 (50).
Tabaquismo	Fumar más de 25 años RR: 2	Karunanayake P y col. 2009 (51)

demostrado, mediante inmunofluorescencia indirecta, que el VEB, era el agente infeccioso de la mononucleosis infecciosa (MI) (14). En 1970, el VEB fue detectado en muestras de suero de pacientes con carcinoma nasofaríngeo y, en el mismo año, se encontró una asociación con el linfoma de tipo no Hodgkin en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). También se ha encontrado en otros tipos de cáncer, entre los que figuran ciertos linfomas de células T y el LH (15). El linfoma no Hodgkin y la leucoplasia vellosa oral en pacientes con SIDA (16).

Por otra parte, es un miembro de la familia *Herpesviridae* (virus herpes humano 4) que pertenece al género *Lymphocryptovirus* de la subfamilia *Gammaherpesviridae*. Dicho virus establece latencia preferentemente en los linfocitos B.

El análisis molecular del genoma ha mostrado que hay dos tipos de VEB (A y B ó 1 y 2). Ambos difieren en el *Epstein Barr nuclear antígeno-2*, (*EBNA2*), que se expresa en la infección latente. Los dos tipos parecen ser igual de prevalentes. Además se han

encontrado coinfecciones causadas por ambos (17).

Estructura del virus Epstein Barr o VEB

De acuerdo con el esquema de Baltimore, el VEB es un virus envuelto con una molécula lineal de ADN de doble cadena, que en ocasiones presenta una forma toroidal, tiene un tamaño de 192 Kb, con un contenido de G+C del 60%, una cápside icosaédrica formada por 162 capsómeros, que junto con el core de proteínas conforma el nucleocápsido. Entre la envoltura y el nucleocápsido, se encuentra el tegumento, el cual está constituido por un material amorfo de naturaleza proteica y por una envoltura de origen celular, que contiene numerosos peplómeros de glicoproteínas virales. El tamaño de los viriones varía, según la literatura, entre 120 y 300 nm (18).

Características de la infección por VEB

Posteriormente a la infección primaria, el VEB puede desarrollar una infección activa (IA). En este periodo, el virus es detectable en sangre o tejidos mediante méto-

dos de laboratorio; la IA bajo inmunocompetencia se controla y el virus establece latencia de por vida con su huésped. Se ha postulado que el virus puede permanecer latente en los linfocitos B en ausencia completa de replicación. A dicho estado se le conoce como latencia 0. En este momento, los antígenos virales se encuentran en la fase de expresión más baja y, una vez que se dispara la replicación, al menos 10 genes son expresados. Las fases de latencia se clasifican en I, II y III, dependiendo del número de genes que se encuentren en expresión; cuando el virus entra a la fase lítica, inicia su proceso de replicación y producción de progenie viral. No es claro cómo el virus puede pasar de la fase latente al estado lítico; en este estado, el virus ya se replica y expresa todo su genoma (19, 20).

Cuando el virus entra en cualquiera de los tres patrones de latencia ya sea I, II o III, se expresa una serie de proteínas, que definen el patrón en que se encuentra el virus. Estas son: La proteína latente de membrana (PLM) y el antígeno de membrana detectado por los linfocitos (*Lymphocyte detected membrane antigen*, LYDMA). También se incluyen al menos 6 proteínas diferentes: EBNA-1, EBNA-2, EBNA-3A, EBNA-3B, EBNA-3C y EBNA-4. La mayoría, son proteínas de unión a ADN.

También VEB codifica ciertos productos virales que interactúan o exhiben homología con moléculas antiapoptóticas, citocinas, moléculas transductoras de señal del huésped que promueven la infección por VEB, inmortalización y transformación de las células (21, 22).

Respuesta inmunitaria a la infección por VEB

El virus penetra a través de la orofaringe, donde se multiplica e infecta a los linfocitos de la sangre circulante (20). Los linfocitos B infectados expresan proteínas virales con potencial antigénico capaz de indu-

cir una respuesta del huésped para el control de la infección. Son varios los mecanismos inmunológicos que toman parte en dicho proceso y en el que están involucradas tanto la respuesta inmunitaria celular como la respuesta humoral. En la respuesta inmunitaria celular, participan tanto linfocitos T CD4+ como CD8+; los cuales, reconocen células infectadas o transformadas y bloquean su crecimiento. Por otro lado, la respuesta inmunitaria humoral se inicia con la activación policlonal de las células B para producir inmunoglobulinas G y M. Éstas se secretan en respuesta a los antígenos replicativos tempranos (Viral Capsid Antigen o antígenos de cápside viral, VCA) así como a los antígenos de fase de latencia como EBNA 1 y 2.

Estrategias del VEB que le permiten evadir la respuesta inmunitaria del huésped

El VEB cuenta con diferentes estrategias de evasión de la respuesta inmunitaria que le permiten la sobrevivencia. Por ejemplo, algunas proteínas virales son homólogas a algunas proteínas celulares. Dicha homología, les permite activar o bloquear mecanismos necesarios en la funcionalidad de la célula (23-31) (Tabla II).

Latencia

Desde la infección primaria y durante el transcurso de la infección viral activa, se inicia en la interacción huésped-ambiente-patógeno, por un lado, una dinámica que involucra la capacidad del virus para expresar todas las proteínas de su genoma y completar su ciclo y, por otro, la respuesta inmunitaria del huésped para controlar la infección activa. Si la respuesta inmunitaria logra el control de la infección, el virus puede iniciar una disminución de su expresión, hasta llegar a un limitado número de proteínas. En este momento se dice que el virus ha entrado a la fase de latencia. Esta

TABLA II
MOLÉCULAS QUE PARTICIPAN EN LA PATOGÉNESIS DEL VIRUS EPSTEIN BARR

Proteína viral	Homólogo en la célula	Función
BCFR (vIL10)	IL10	Comparte el 84% de su secuencia con IL-10 es capaz de estimular la proliferación celular B e inhibir la capacidad citotóxica de los linfocitos T (CTL, inhibe la síntesis de IFN- γ , se piensa que juega un papel en el establecimiento de la infección latente (43).
BARF1		Es un gen localizado en el fragmento BamHI-A del genoma del virus, codifica una proteína de 221 aminoácidos, tiene actividad como oncogén. Varios reportes han demostrado que BARF-1 se expresa en tejidos de varias neoplasias epiteliales asociadas a VEB. Inhibe la apoptosis (44).
BHRF1	Bcl2	Proteína homóloga de Bcl-2 capaz de inhibir la apoptosis en las células durante las etapas iniciales de la infección y después de la exposición a muchos eventos de inducción de la apoptosis. Parece ser que BHRF promueve la inactivación de Bim (proteína que promueve la apoptosis) (45).
LMP (1, 2A, 2B)		Son proteínas oncogénicas de 386 aminoácidos, el papel central de estas moléculas es modificar el desarrollo normal de las células B lo que favorece el estado de latencia del VEB. La expresión de LMP-2A en el Linfoma de Hodgkin y en carcinoma nasofaríngeo sugiere una importante función para esta proteína en oncogénesis (46, 21).
EBNA (1, 2, 3A, 3B, 3C, 4 Y 6)		Son fosfoproteínas de unión a DNA y promueven la transcripción de genes virales y de la célula, ya que permiten al genoma del VEB permanecer en las células B como episoma de ADN circular, su papel central es el mantenimiento de la infección latente del VEB, debida a la habilidad para inhibir su degradación, puede permitir que la proteína evite la trituración (en el proteosoma) y así pueda activar a las células T citotóxicas (47), coordinan la expresión de genes virales, sobrerregulan la expresión de otras proteínas celulares que contribuyen al crecimiento y transformación del células B (48), mantiene la inmortalización de los linfocitos B.
EBERS (1 Y 2)		Fragmentos de ARN no traducidos, no poliadenilados y no contienen caperuza, se expresan muy abundantemente y cuya función es desconocida pero se ha especulado que confieren resistencia a la apoptosis los cuales se expresan en todas las células transformadas por VEB durante la fase de latencia (49).
gp350/220		El VEB invade los linfocitos B a través de interacciones moleculares que involucran a la proteína glicoproteína gp350/220. Se sabe que esta proteína se une a los receptores CR2 (conocidos como receptor C3d) esta interacción involucra la absorción y endocitosis de VEB se considera como el principal determinante del tropismo de tejidos por este virus. El extremo N-Terminal contiene el dominio de unión a los linfocitos B (50).

disminución puede ser paulatina hasta llegar a latencia 0, en la cual el episoma viral alcanza su mínima expresión. Sin embargo, en el periodo entre la infección y la latencia 0, se presentan en el ciclo del VEB, 3 tipos de expresión de proteínas que se limitan a un cierto grupo. Varias de ellas han demostrado su potencial oncogenicidad, lo cual ha permitido clasificar a la latencia en tres patrones: I, II y III. En la latencia I se expresan los genes de la proteína EBNA-1 y los RNA pequeños (Epstein-Barr virus-encoded small, EBERs) y se asocian con linfoma de Burkitt (32). En la latencia tipo II se expresan los genes EBNA-1, EBERs, LMP1, LMP2A y LMP-2B, y se asocian con el LH, el linfoma de células T, no Hodgkin y el carcinoma nasofaríngeo (33). La latencia tipo III involucra la expresión no restringida de los genes, EBERs y LMP y se relaciona principalmente con trastornos linfoproliferativos, ya sea postransplantes o relacionados con el SIDA. En este tipo de latencia, usualmente los productos génicos de VEB inducen una respuesta inmunitaria. Sin embargo, el estado inmunocomprometido del huésped es una limitante que favorece que la expresión de los genes virales, se lleve a cabo con consecuencias que normalmente no se provocarían en un huésped inmunocompetente. En cultivos de células *in vitro*, el VEB puede llevar un ciclo replicativo hasta la obtención de la progenie viral mientras que en las células B el virus establece una infección latente e inmortalización. Después de la infección de las células B, el genoma lineal se torna circular formando un epitoma (34) (Tabla III).

EPIDEMIOLOGÍA

El VEB es una especie específica y por ello solo infecta a los humanos. En la mayor parte de los casos la infección primaria por este virus es asintomática, infecta entre el 60% y el 95% de la población adulta. El re-

TABLA III
PATRÓN DE LATENCIA DEL VIRUS EPSTEIN BARR Y NEOPLASIAS ASOCIADAS

Latencia	Genes virales expresados	Neoplasias asociadas
I	EBNA-1 EBERs BARF	Linfoma de Burkitt
II	EBNA-1 EBERs LMP-1 LMP-2 BARF	Linfoma de Hodgkin Cáncer nasofaríngeo Linfoma periférico T/NK
III	Todos EBNAs EBERs LMP-1 LMP-2 BARF	Linfomas asociados a SIDA Desórdenes linfoproliferativos Postransplantes

sultado de diversos estudios realizados en diferentes poblaciones geográficas y socioeconómicas a nivel mundial, muestra variaciones en la prevalencia del VEB asociado a LH (35). En México se han realizado estudios sobre la presencia del VEB y el LH en varias instituciones de salud, en las cuales se ha encontrado una asociación del 64,2% (36). La manifestación más común después del contacto con el VEB es la MI y esta se presenta en diferentes formas; por ejemplo, cuando la infección se presenta en niños de entre 1 y 5 años usualmente cursa asintomática o con manifestaciones mínimas; la infección en adolescentes y adultos resulta en mononucleosis en el 50% de los casos y más del 50% de los pacientes con MI manifiesta la triada de fiebre, linfadenopatías y faringitis. Un 10% de los pacientes presenta esplenomegalia, petequias en el paladar y hepatomegalia (37).

ASOCIACIÓN BIOLÓGICA ENTRE EL VEB Y LH

Desde que el VEB fue reconocido como un virus oncogénico, ha sido implicado en

el desarrollo de diversas neoplasias, entre las que destacan: el LH, el linfoma de Burkitt, el carcinoma nasofaríngeo, las enfermedades linfoproliferativas post-transplante, y las enfermedades linfoproliferativas ligadas al cromosoma X, entre otras. Esta revisión se enfoca primordialmente a la relación que guarda este virus con el LH.

Existen evidencias de una asociación entre el VEB y el LH, pues han sido detectados genes virales en 25 a 50% de las CH y CRS de las biopsias con LH. Estos casos son referidos como LH VEB+ o como VEB- (38).

Otros resultados permiten sugerir que existe un mayor riesgo de padecer LH después de sufrir MI (39, 40), así como títulos alterados de diversos anticuerpos contra los varios antígenos del VEB en patrones que sugieren reactivación viral y finalmente la detección del episoma monoclonal del VEB en CRS (41).

La clasificación internacional de enfermedades neoplásicas de tejido hematopoyético y linfóide de la Organización Mundial de la Salud (OMS) contempla dos tipos de LH: a) LH nodular de predominio linfocitario, y b) LH clásico, el cual se divide en cuatro subtipos: predominio linfocitario, celularidad mixta, depleción linfocitaria y esclerosis nodular. Dos tercios de los pacientes con LH presentan el subtipo esclerosis nodular.

El papel que desempeña el VEB en el LH no está comprendido del todo. Sin embargo, se han identificado factores sociales y biológicos, cuya asociación parece depender de factores tales como país de residencia, subtipo histológico, sexo, etnicidad y edad (42, 43).

Se han realizado diversos estudios en diferentes regiones del mundo que reportan la presencia del VEB en el LH, encontrándose en un 26% en el Reino Unido (44), 56% en Kuwait (45), 33% en Escocia (46), 41,1% en Corea del Sur (47), 72% en China (48),

67% en México (49) y 67% en Colombia (50).

Las evidencias existentes que relacionan al VEB con los casos de LH son: el riesgo de padecer LH es 4 veces mayor en individuos que han sufrido MI, los títulos de anticuerpos (anti cápside) del VEB aumentados en pacientes con LH, así como la detección del ADN viral en el 91% de los pacientes con VEB asociado a LH y la detección de episoma de VEB monoclonal en CH y CRS (51, 52).

Hjalgrim y col. (53) reportaron un mayor riesgo de LH en pacientes que padecieron MI, pues la razón de probabilidades (OR) para LH tendió a incrementarse con la edad en la que la MI fue diagnosticada (p tendencia $\leq 0,05$). También, la edad fue analizada como un factor de riesgo para LH. Los resultados fueron como sigue: en el rango entre 15-34 años la OR fue de 3,49 (95% IC=2,46-4,81, n=37). Esto significa que en este grupo, la OR fue estadística y significativamente más alta que en cualquier otro grupo de edad (p=0,001) (53). En un estudio en Dinamarca, en adultos jóvenes en quienes se diagnosticó MI y que eran serológicamente positivos al VEB (por anticuerpos heterófilos positivos), se tomaron biopsias de LH para evaluar la presencia del VEB y se analizó el riesgo relativo de LH en pacientes positivos y negativos para VEB. Se encontró que la presencia del VEB aumenta el riesgo de desarrollar LH hasta 4 veces (95% IC 3,4-4,5).

MARCADORES DIAGNÓSTICOS DE DETECCIÓN TEMPRANA

Es de suma importancia para la práctica clínica, el disponer de un marcador para un diagnóstico temprano, para la estadificación y para el seguimiento de enfermedades neoplásicas, especialmente si se considera que estas son diagnosticadas cuando ya existe un proceso metastásico. Los marca-

dores tumorales son por lo regular proteínas o cualquier molécula biológica presente en el tumor. Estas moléculas pueden ser utilizadas para definir una determinada enfermedad (54) y estas moléculas pueden ser detectadas por métodos modernos de diagnóstico.

Actualmente, entre los métodos utilizados para diagnosticar neoplasias se encuentran: La inmunohistoquímica, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la transcripción reversa-PCR (RT-PCR), y la hibridación *in situ* fluorescente (FISH). Sin embargo, estos métodos se emplean en procesos avanzados de la enfermedad o en los procesos metastásicos. La ventaja de utilizar marcadores tumorales es la detección oportuna de procesos neoplásicos, la optimización de los tratamientos y el pronóstico favorable para el paciente. Por ejemplo, en el cáncer de mama el receptor de estrógenos es un importante marcador de esta neoplasia y en el cáncer de próstata, el antígeno prostático es un excelente marcador de diagnóstico de esta patología. Pero son necesarios más marcadores y nuevas técnicas de detección oportuna, para la clasificación y estadificación de los procesos neoplásicos (54).

Para el caso del LH cabe remarcar que un pronóstico favorable dependerá de la edad a la que se presenta el LH, se ha mencionado que adultos mayores de 45 años tienen peor pronóstico, dependiendo también del subtipo histológico presente. Se ha observado que pacientes que tuvieron el subtipo depleción linfocitaria (< 5%) presentaron peor pronóstico. Por otro lado, la etapa también tiene influencia en el pronóstico pues se ha observado que pacientes con la enfermedad en etapas I y II tienen mejores oportunidades de sobrevivir con ayuda de un tratamiento temprano. El estadio III se asocia a un peor pronóstico (55).

La detección del ADN del VEB en plasma, puede ser utilizada como marcador tu-

moral no invasivo para el pronóstico de los pacientes con LH así como la vigilancia seriada de pacientes con LH positivos para VEB podría predecir la respuesta a la terapia, ya que hasta el momento el diagnóstico de VEB se realiza cuando la neoplasia se ha manifestado completamente (56).

ESTUDIOS GENÓMICOS Y LH

Los factores genéticos han sido, durante mucho tiempo, reconocidos como contribuyentes al riesgo del desarrollo del LH y los casos familiares, incluyendo todos sus subtipos del LH, se ha estimado que representan el 4,5% del LH (57).

Aunque la infección por el virus de Epstein-Barr puede estar causalmente relacionada con una proporción de los casos, la etiología multifactorial del LH sigue siendo en gran medida desconocida (58). La evidencia de una predisposición genética de LH es respaldada por un fuerte componente familiar, el cual es más fuerte en familias de individuos varones afectados menores de 40 años y en los hermanos. Este componente familiar se comparte entre algunos tumores linfoproliferativos, pero no en todos los casos (59).

Es importante destacar que el LH fue la primera enfermedad que se encontró asociada con los polimorfismos de la región de antígenos leucocitarios humanos (HLA) (60). Estudios posteriores han reportado las asociaciones entre varios polimorfismos de los alelos HLA de clase I y clase II y el riesgo de LH asociado a VEB. Dos de los polimorfismos son de tipo microsatélite (D6S510 y D6S265) y 2 polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) rs2530388 y rs6457110 (61, 62), respectivamente. Se ha reportado que individuos portadores del alelo HLA-A*02 tienen un menor riesgo de desarrollar LH VEB + mientras que portadores del alelo HLA-A*01 tienen un mayor riesgo de desarrollar LH VEB + (63, 64),

Sin embargo, la variación genética observada en la región del HLA es insuficiente para explicar el riesgo familiar observado del LH (65). Hasta la fecha, se han identificado y replicado de forma convincente, factores genéticos no HLA de riesgo. Liang y col. (66), en 2009, analizaron 1536 SNP en 152 genes candidatos (Tabla IV). Respecto al LH se han encontrado varios SNPs asociados con la enfermedad. Resultados previos sugieren que el IL-6 tiene un papel importante en la diferenciación de los linfocitos y está sobreexpresado en el LH (67, 68).

Para tratar de demostrar un posible *locus* interfamiliar asociado a LH, se han realizado estudios de ligamiento del genoma completo de familias con antecedentes de la enfermedad; sin embargo, estos no han sido capaces de demostrar un *locus* genético

adicional (69). La hipótesis heredofamiliar se ha soportado fuertemente con evidencias como la alta frecuencia de LH en gemelos monocigóticos con relación a los dicigóticos, que hacen sugerir una susceptibilidad heredada (70). Un estudio reciente de asociación del genoma completo de LH ha confirmado la fuerte relación entre la región del HLA y el riesgo de LH e identificaron tres nuevos *loci* de susceptibilidad en 2p16.1 [rs1432295, gen REL, odds ratio (OR)= 1,22], 8q24.21 [rs2019960, gen PVT1, OR= 1,33] y 10p14 [rs501764, GATA3, OR= 1,25] (71). Colectivamente, tales *loci* no impactan significativamente en el riesgo del LH familiar. Además, el modesto tamaño del estudio hace que sea probable que variantes de riesgo adicionales para LH puedan ser identificadas mediante otras

TABLA IV
GENES CANDIDATOS Y LINFOMAS FAMILIARES

Vía	Genes
Ciclo celular/Apoptosis	AICDA, BAX, BCL2, BCL2A1, BCL2L1, BCL2L2, BCL2L10, BCL2L11(BIM), BCL6, BCL7A, BCL7C, BCL10, CASP1, CASP14, CASP4, CASP5, CASP6, CASP7, CASP8AP2, CASP9, CCND1, LMO2, MYC, PIM1, RIPK1, RIPK2, TP53, TP53I.
Reparación de DNA	BLM, BRCA1, BRCA2, ERCC1/2, ERCC3, ERCC5, ERCC6, LIG1, LIG3, LIG4, MDM2, MRE11A, NBN, PRKDC, RAD50, RAD51, RAD54L, RAG1/2, WRN, XRCC1, XRCC2, XRCC3, XRCC4
Regulación inmunitaria	CD4, CD79A, CD79B, FCGR2A, ICAM1, IL12A, IL15, IL1A, IL1B, IL1R1, IL1R2, IL1RN, IL2, IL5, IL6, IL6R, IL6ST, IL8, IL8RA/RB, JAK3, TLR1, TLR10, TLR2, TLR4, TLR6
TH1/TH2	CD28, CD5, CD81, IL10, IL10RA, IL10RB, IL12B, IL12RB1, IL12RB2, IL13, IL18, IL19, IL4, IL4R, IL9
TNF/NFκB	CASP2, CASP3, CASP8, CD40, CFLAR, CHUK, FADD, FAS, FASLG, IKBKB, IRF4, NFKB1, NFKB2, NFKBIA, NFKBIE, NFRKB, REL, RELB, RPL13P2, TANK, TNF/LTA, TNFRSF10A/B/C/D(TRAILR1-R4), TNFRSF12A, TNFRSF13B, TNFRSF13C, TNFRSF14, TNFRSF17, TNFRSF1A, TNFRSF1B, TNFRSF25, TNFRSF4, TNFRSF7(CD27), TNFRSF8, TNFRSF9, TNFRSF10(TRAIL), TNFRSF13(APRIL), TNFRSF14, TNFRSF18, TNFRSF4, TNFRSF7(CD70), TNFRSF8, TNFRSF9, TRADD, TRAF2, TRAF5, TRAF6, VCAM1
Estrés oxidativo	GPX1, GPX2, GPX3, GPX4
Angiogenesis	VEGF

estrategias metodológicas como el análisis de ligamiento en combinación con secuenciación del exoma; un método nuevo que es usado para secuenciar todas las regiones codificantes para proteínas en el genoma de un individuo (72).

En un estudio con una familia de 4 primos que presentaban un raro subtipo de la enfermedad, LH nodular de predominio linfocitario, se identificó una mutación en la línea germinal en el gen NPAT (c.2437-2438 del AG), que, según se demostró, es capaz de segregarse en la familia y en un grupo adicional de pacientes con LH identificaron otra variación en el ADN que provoca una delección del aminoácido serina en la posición 724 del mismo gen, estas dos variaciones indican el papel tan importante del NPAT en el fondo genético del LH.

CONCLUSIÓN

A pesar de los avances tecnológicos y los análisis epidemiológicos realizados, la relación entre el VEB y el LH no está completamente dilucidada. No existe evidencia clara que sugiera que el VEB está involucrado en todos los casos de LH. Sin embargo, en los casos de LH con una infección concomitante por VEB, se pueden detectar las proteínas codificadas por este virus en las CRS. Estos casos asociados tienen el antecedente de MI, lo cual confiere un riesgo relativo real para padecerlo. Estos casos muestran características epidemiológicas diferentes como, por ejemplo, la edad de presentación, área geográfica en donde se presenta y subtipo histológico, entre otros. Los casos de LH negativos para VEB están menos comprendidos. Por eso, aún se requieren investigaciones que detallen la participación de las proteínas codificadas por este virus en la transformación de los linfocitos B, para originar el LH. La comprensión de la patogénesis del LH es aún muy

poco entendida y es lo mismo; así que es necesario continuar con el estudio de esta comorbilidad. En consecuencia, deben realizarse más investigaciones a fin de dilucidar los mecanismos fisiopatológicos implicados en este padecimiento y con ello apoyar a la búsqueda de nuevas estrategias de prevención y tratamiento. Así mismo, se requieren investigaciones que expliquen cual es la contribución de cada proteína del VEB en la transformación de los linfocitos B. Por otro lado, el comprender la interacción entre el huésped y el agente puede ser una opción para diseñar vacunas que eviten la infección sintomática causada por este agente y así disminuir la frecuencia de los casos de LH relacionados con el VEB. Cabe señalar el uso de material genético viral como marcador biológico no invasivo de LH así como para predecir la respuesta al tratamiento en pacientes que ya tienen esta neoplasia.

PERSPECTIVAS

Las expectativas de la genómica ofrecerán nuevas formas de prevención y diagnóstico al poder detectar individuos en riesgo. Con ello se podrán fortalecer los programas de salud enfocados a la prevención y disminución de enfermedades crónicas, ya que el conocer las frecuencias de alteraciones genómicas en los individuos con LH nos permitirá ofrecer al paciente mejores oportunidades de diagnóstico y terapéutica a través de la correlación de la información clínica y los hallazgos genómicos, que en un futuro permitirán una práctica médica más individualizada.

Son necesarios estudios futuros de asociación y de ligamiento en todo el genoma para confirmar los hallazgos y aclarar aún más el papel de las variantes genéticas en relación con el riesgo de desarrollar neoplasias linfoides.

AGRADECIMIENTO

La corrección de estilo de éste trabajo fue parcialmente apoyado con el proyecto: CONACYT 2007/CO1/71283.

REFERENCIAS

1. **Yung L, Linch D.** Hodgkin Lymphoma. *Lancet* 2003; 361: 943-951.
2. **Chang E, Smedby K, Hjalgrim H, Porwit A, Roos G, Glimelius B, Ho A.** Family History of Hematopoietic Malignancy and Risk of Lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1466-1474.
3. **Maggioncalda A, Malik N, Shenoy P, Smith M, Sinha R, Flowers C.** Clinical, molecular, and environmental risk factors for Hodgkin lymphoma. *Adv Hematol* 2011; 2011: 1-10.
4. **Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Altekruse SF, Kosary CL, Ruhl J, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Eisner MP, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds).** SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations), National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/, based on November 2011.
5. **Morton L, Wang S, Richesson D, Schatzkin A, Hollenbeck A, Lacey J.** Reproductive factors, exogenous hormone use, and risk of lymphoid neoplasms among women in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study cohort. *Int J Cancer* 2009; 124: 2737-2743.
6. **Anderson J.** Epstein-Barr Virus and Hodgkin's Lymphoma. *Herpes* 2006; 13: 12-16.
7. **Baris D, Zahm S.** Epidemiology of lymphomas. *Curr Opin Oncol* 2000; 12: 383-394.
8. **Ranganathan S, Webber S, Ahuja S, Jaffe R.** Hodgkin-like post-transplant lymphoproliferative disorder in children: does it differ from post-transplant Hodgkin lymphoma?. *Pediatr Dev Pathol* 2004; 7: 348-360.
9. **Spina M, Carbone A, Gloghini A, Serraino D, Berretta M, Tirelli U.** Hodgkin's Disease in Patients with HIV Infection. *Adv Hematol* 2011; 2011: 1-7.
10. **Carbone A, Gloghini A, Serraino D, Spina M.** HIV-associated Hodgkin lymphoma. *Curr Opin HIV AIDS* 2009; 4: 3-10.
11. **Landgren O, Caporaso N.** New aspects in descriptive, etiologic, and molecular epidemiology of Hodgkin's lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007; 21: 825-840.
12. **Pahwa P, Karunanayake C, Spinelli J, Dosman J, McDuffie H.** Ethnicity and incidence of Hodgkin lymphoma in Canadian population. *BMC Cancer* 2009; 9: 1-9.
13. **Karunanayake P, Singh V, Spinelli J, McLaughlin R, Dosman A, McDuffie H, Pahwa P.** Occupational Exposures and Hodgkin Lymphoma: Canadian Case-Control Study. *J Occup Environ Med* 2009; 51: 1447-1454.
14. **Tao Q, Young L, Woodman C, Murray P.** Epstein-Barr virus (EBV) and its associated human cancers. Genetics, epigenetics, pathobiology and novel therapeutics. *Front Biosci* 2006; 11: 2672-2713.
15. **Sherif A, Rezk M, Lawrence W.** Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders. *Hum Pathol* 2007; 38: 1293-1304.
16. **Vera D, Chávez N, Lizardi J, Méndez N.** Mononucleosis infecciosa. *Medica sur, Mexico* 2003; 10: 76-89.
17. **Bornkamm G, Hammerschmidt W.** Molecular virology of Epstein-Barr virus. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001; 356: 437-459.
18. **Murray PR, Rosenthal KS and Pfaller MH.** *Microbiología Médica* 5ª ed Madrid (Esp) editorial Elsevier; 2006, p 236-495.
19. **Young S, Rickinson A.** Epstein-Barr virus: 40 years on. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 757-768.
20. **Anagnostopoulos I, Hummel M, Kreschel C, Stein H.** Morphology, immunophenotype and distribution of latently and/or productively Epstein-Barr virus-infected cells in acute infectious mononucleosis: implications for the interindividual infection route of Epstein-Barr virus. *Blood* 1995; 85: 744-750.
21. **Babcock G, Hochberg D, Thorley-Lawson D.** The expression pattern of Epstein-Barr virus latent genes in vivo is dependent

- upon the differentiation stage of the infected B cell. *Immunity* 2000; 13: 497-506.
22. **Niedobitek G, Meru N, Dlecluse H.** Epstein-Barr virus infection and human malignancies. *Int J Exp Pathol* 2001; 82: 149-170.
 23. **Means RE, Lang SM, Jung JU.** Human gammaherpesvirus immune evasion strategies. In: Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, Moore PS, Roizman B, Whitley R, Yamanishi K, editors. *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis*. Cambridge: Cambridge University Press; 2007. Chapter 31.
 24. **Li LY, Shih HM, Liu MY, Chen JY.** The cellular protein PRA1 modulates the anti-apoptotic activity of Epstein Barr virus BHRF1, a homologue of Bel-2, through direct interaction. *J Biol Chem* 2001; 276: 27354-27362.
 25. **Fiorini S, Ooka T.** Secretion of Epstein-Barr virus-encoded BARF1 oncoprotein from latently infected B cells. *J Virol* 2008; 5: 1-4.
 26. **Desbiena A, Kapplera J, Marracka P.** The Epstein-Barr virus Bel-2 homolog, BHRF1, blocks apoptosis by binding to a limited amount of Bim. *Proc Nat Acad Sci USA* 2009; 106: 5663-5668.
 27. **Konishi K, Maruo S, Kato H, Takada K.** Role of Epstein-Barr virus-encoded latent membrane protein 2A on virus-induced immortalization and virus activation. *J Gen Virol* 2001; 82: 1451-1456.
 28. **Niller H, Wolf H, Minarovits J.** Regulation and deregulation of Epstein-Barr virus latency: Implications for the development of autoimmune diseases. *Autoimmunity* 2008; 41: 298-328.
 29. **Ahsan N, Kanda T, Nagashima K, Takada K.** Epstein-Barr virus transforming protein LMP1 plays a critical role in virus production. *J Virol* 2005; 79: 4415-4424.
 30. **Fok V, Mitton R, Fry M, Grech A, Steitz J.** Multiple domains of EBER1, and Epstein Barr virus noncoding RNA, recruit human ribosomal protein L22. *RNA* 2006; 12: 872-882.
 31. **Urquiza M, Lopez R, Patiño E, Rosas J, Patarroyo M.** Identification of three gp350/220 regions involved in Epstein-Barr virus invasion of host cells. *J Biol Chem* 2005; 280: 35598-35605.
 32. **Küppers R.** B cells under influence: transformation of B cells by Epstein-Barr virus. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 801-812.
 33. **Thorley-Lawson DA, Gross A.** Persistence of the Epstein-Barr virus and the origins of associated lymphomas. *N Engl J Med* 2004; 350: 1328-1337.
 34. **Loren A, Porter DL, Stadtmauer EA, Tsai DE.** Post-transplant lymphoproliferative disorder: a review. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31: 145-155.
 35. **Flavell KJ, Billingham LJ, Biddulph JP, Gray Lay, Flavell JR, Constandinou CM, Young LS, Murray PG.** The effect of Epstein-Barr virus status on outcome in age- and sex-defined subgroups of patients with advanced Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2003; 14: 282-290.
 36. **Romero M, Cruz H, Huetter M, Krueger G, Gathof B, Padilla M, Rojo J.** Prevalencia de los virus herpes humanos 4 (VEB) y 6 (HHV-6) en linfoma de Hodgkin, en pacientes estudiados en la Ciudad de México. *Revista Médica del Hospital General de México* 2004; 167: 124-129.
 37. **Jeffrey I, Cohen M.** Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med* 2000; 343: 481-492.
 38. **Jarrett RF.** Viruses and Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2002; 13: 23-29.
 39. **Hjalgrim H, Askling J, Rostgaard K, Hamilton-Dutoit S, Frisch M, Zhang JS, Madsen M, Rosdahl N, Konradsen HB, Storm HH, Melbye M.** Characteristics of Hodgkin's lymphoma after infectious mononucleosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 1324-1332.
 40. **Alexander FE, Jarrett RF, Lawrence D, Armstrong AA, Freeland J, Gokhale DA, Kane E, Taylor GM, Wright DH, Cartwright RA.** Risk factors for Hodgkin's disease by Epstein-Barr virus (EBV) status: prior infection by EBV and other agents. *Br J Cancer* 2000; 82:1117-1121.
 41. **Bellas C.** Linfoma Hodgkin. *Rev Esp Patol* 2004; 37: 129-138.
 42. **Shimoyama Y, Asano N, Kojima M, Morishima S, Yamamoto K, Oyama T, Kinoshita T, Nakamura S.** Age-related EBV-associated B-cell lymphoproliferative

- disorders: diagnostic approach to a newly recognized clinicopathological entity. *Pathol Int* 2009; 59: 835-843.
43. **Tan LH.** A practical approach to the understanding and diagnosis of lymphoma: an assessment of the WHO classification based on immuno architecture and immuno-ontogenic principles. *Pathology* 2009; 41: 305-326.
 44. **Durdov G, Razumovic J, Capkun V, Murray P.** Assessment of the prognostic impact of the Epstein-Barr virus-encoded latent membrane protein-1 expression in Hodgkin's disease. *Br J Cancer* 2001; 84: 1227-1234.
 45. **Makar R, Saji T, Junaid T.** Epstein-Barr Virus Expression in Hodgkin's lymphoma in Kuwait. *Pathol Oncol Res* 2003; 9: 159-165.
 46. **Jarret R, Stark G, Freda B, White J, Andrew A, June K, Taylor M, Taylor P.** The Scotland and Newcastle epidemiological study of Hodgkin's disease: impact of histopathological review and EBV status on incidence estimates. *J Clin Pathol* 2003; 56: 811-816.
 47. **Kwon J, Park Y, Kang J, Kim K, Ko Y, Ryoo B, Lee S, Lee I, Koo S, Kim W.** The effect of Epstein-Barr virus status on clinical outcome in Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol* 2006; 85: 463-468.
 48. **Zhou X, Hamilton S, Yan Q, Pallesen G.** The association between Epstein-Barr virus and chinese hodgkin's disease. *Int J Cancer* 2006; 55: 359-263.
 49. **Zárate A, Roman L, Kingma D, Meneses A, Jaffe E.** Hodgkin's disease in Mexico. Prevalence of Epstein-Barr virus sequences and correlations with histologic subtype. *Cancer* 1995; 756:1360-1366.
 50. **Quijano S, Saavedra C, Fiorentino S, Orozco O, Bravo M.** Presencia del Virus de Epstein Barr en casos colombianos de Linfoma de Hodgkin y su relación con la respuesta al tratamiento. *Biomédica* 2004; 24: 163-171.
 51. **Garcez J, Costa M, Oliveira J, Henriques N, Scheliga A, Roman, S, Spector N.** Detection of free circulating Epstein-Barr virus DNA in plasma of patients with Hodgkin's disease. *Sao Paulo Med J* 2006; 124: 154-157.
 52. **Chapman N, Rickinson A.** Epstein-Barr virus in Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1998; 9: S5-S16.
 53. **Hjalgrim H, Askling J, Sorensen P, Madsen M, Rosdahl N, Storm H, Dutoit S, Stener L, Frisch M, Ekblom A, Melbye M.** Risk of Hodgkin's disease and other cancers after Infectious Mononucleosis. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1522-1528.
 54. **Paik S, Tang G, Shak S, Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W, Cronin M, Baehner FL, Watson D, Bryant J, Costantino JP, Geyer CE Jr, Wickerham DL, Wolmark N.** Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 3726-3734.
 55. **Fu XH, Wang SS, Huang Y, Wang B, Huang HQ, Zhang L, Sun XF, Xu RH, Lin TY.** Feasibility study of application of international prognostic score on prediction of prognosis for advanced Hodgkin's lymphoma. *Ai Zheng* 2006; 25: 1013-1018.
 56. **Hohaus S, Santangelo R, Giachelia M, Vannata B, Massini G, Cuccaro A, Martini M, Cesarini V, Cenci T, D'Alo F, Voso MT, Fadda G, Leone G, Larocca LM.** The viral load of Epstein-Barr virus (EBV) DNA in peripheral blood predicts for biological and clinical characteristics in Hodgkin lymphoma. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 2885-2892.
 57. **Kerzin-Storrar L, Faed MJ, MacGillivray JB, Smith PG.** Incidence of familial Hodgkin's disease. *Br J Cancer* 1983; 47:707-712.
 58. **Kutok J Wang F.** Spectrum of Epstein-Barr virus-associated diseases. *Annu Rev Pathol* 2006; 1: 375-404.
 59. **Goldin L, Pfeiffer R, Gridley G, Gail M, Li X, Mellekjaer L, Olsen J, Hemminki K, Linet M.** Familial aggregation of Hodgkin lymphoma and related tumors. *Cancer* 2004; 100: 1902-1908.
 60. **Hors J, Daussel J.** HLA and susceptibility to Hodgkin's disease. *Immunol Rev* 1983; 70: 167-192.

61. Klitz W, Aldrich C, Fildes N, Horning S, Begovich A. Localization of predisposition to Hodgkin disease in the HLA class II region. *Am J Hum Genet* 1994; 54: 497-505.
62. Oza A, Tonos S, Lim J, Fleetwood M, Lister T, Bodmer J. A clinical and epidemiological study of human leukocyte antigen-DPB alleles in Hodgkin's disease. *Cancer Res* 1994; 54: 5101-5105.
63. Hjalgrim H, Rostgaard K, Johnson PC, Lake A, Shield L, Little AM, Ekstrom-Smedby K, Adami HO, Glimelius B, Hamilton-Dutoit S, Kane E, Taylor GM, McConnachie A, Ryder LP, Sundstrom C, Andersen PS, Chang ET, Alexander FE, Melbye M, Jarrett RF. HLA-A alleles and infectious mononucleosis suggest a critical role for cytotoxic T-cell response in EBV-related Hodgkin lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 6400-6405.
64. Niens M, Jarrett R, Hepkema B, Nolte I, Diepstra A, Platteel M, Kouprie N, Delury C, Gallagher A, Visser L, Poppema S, Merman G, van den Berg A. HLA-A*02 is associated with a reduced risk and HLA-A*01 with an increased risk of developing EBV+ Hodgkin lymphoma. *Blood* 2007; 110: 3310-3315.
65. Risch N. Assessing the role of HLA-linked and unlinked determinants of disease. *Am J Hum Genet* 1987; 40: 1-14.
66. Liang X, Caporaso N, McMaster M, Ng D, Landgren O, Yeager M, Chanock S, Goldin L. Common Genetic Variants in Candidate Genes and Risk of Familial Lymphoid Malignancies. *Br J Haematol* 2009; 146: 418-423.
67. Cordano P, Lake A, Shield L, Taylor G, Alexander F, Taylor P, White J, Jarrett R. Effect of IL-6 promoter polymorphism on incidence and outcome in Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 2005; 128: 493-495.
68. Cozen W, Gill PS, Ingles S, Masood R, Martinez-Maza O, Cockburn M, Gauderman W, Pike M, Bernstein L, Nathwani B, Salam M, Danley K, Wang W, Gage J, Gundell-Miller S, Mack T. IL-6 levels and genotype are associated with risk of young adult Hodgkin lymphoma. *Blood* 2004; 103: 3216-3221.
69. Goldin L, McMaster M, Ter-Minassian M, Saddlemire S, Harmsen B, Lalonde G, Tucker M. A genome screen of families at high risk for Hodgkin lymphoma: evidence for a susceptibility gene on chromosome 4. *J Med Genet* 2005; 42: 595-601.
70. Mack T, Cozen W, Shibata D, Weiss L, Nathwani B, Hernandez A, Taylor C, Hamilton A, Deapen D, Rappaport E. Concordance for Hodgkin's disease in identical twins suggesting genetic susceptibility to the young-adult form of the disease. *N Engl J Med* 1995; 332: 413-418.
71. Enciso V, Broderick P, Ma Y, Jarrett R, Hjalgrim H, Hemminki K, van den Berg A, Olver B, Lloyd A, Dobbins S, Lightfoot T, van Leeuwen F, Försti A, Diepstra A, Broeks A, Vijayakrishnan J, Shield L, Lake A, Montgomery D, Roman E, Engert A, von Strandmann E, Reiners K, Nolte I, Smedby K, Hans-Olov A, Russell N, Glimelius B, Hamilton-Dutoit S, de Bruin M, Lars P, Molin D, Sorensen K, Chang E, Taylor M, Cooke R, Hofstra R, Westers H, van Wezel T, van Eijk R, Ashworth A, Rostgaard K, Melbye M, Swerdlow A, Houlston R. A genome-wide association study of Hodgkin's lymphoma identifies new susceptibility loci at 2p16.1 (REL), 8q24.21 and 10p14 (GATA3). *Nat Genet* 2010; 42: 1126-1130.
72. Saarinen S, Aavikko M, Aittomäki K, Launonen V, Lehtonen R, Franssila K, Lehtonen H, Kaasinen E, Broderick P, Tarkkanen J, Bain B, Bauduer F, Ünal A, Swerdlow A, Cooke R, Mäkinen M, Houlston R, Vahteristo P, Aaltonen L. Exome sequencing reveals germline NPAT mutation as a candidate risk factor for Hodgkin lymphoma. *Blood* 2011; 118: 493-498.