

Mikko Myllymäki ja Mika Kontro

## Mutaatiot hematopieettisissa kantasoluissa – merkki ikääntymisestä vai pahanlaatuisen veritaudin esiaste?

Ikääntymisen myötä verta muodostaviin hematopieettisiin kantasoluihin ilmaantuu hankinnaisia mutaatioita. Mutaatiot ovat usein samoja, joita todetaan pahanlaatuisen veritaudin yhteydessä. Mutaatiot saattavat antaa kantasolulle kasvuedun, jolloin kantasolu sekä sen jälkeläiset lisääntyvät luuytimessä ja muodostavat kloonin. Klooneja löydetään myös terveiltä ihmisiltä. Ilmiötä kutsutaan klonaaliseksi hematopieesiksi. Vaikka klonaalinen hematopieesi ei aiheuta valtaosalle kantajistaan terveyshaittoja, se liittyy lyhyempään elinikään sekä suurentuneeseen veri- sekä sydän- ja verisuonitautien riskiin. Pahanlaatuisen veritaudin geenien sekvensointi on nykyisin osa hematologia tutkimuksia, ja mutaatioita löydetään myös henkilöiltä, joille pahanlaatuisen veritaudin diagnoosia ei voida asettaa. Tällaisissa tapauksissa klonaalisen hematopieesin aiheuttajamutaation löytyminen auttaa arvioimaan pahanlaatuisen veritaudin riskiä ja seurannan tarvetta. Tulevaisuuden lääketutkimuksissa selvitetään, voidaanko kloonin hävittämisellä vähentää terveysriskejä.

Somaattiset eli jälkeläisille periytymättömät hankinnaiset mutaatiot ovat osa kudosten ikääntymistä (1). Pahanlaatuiset veritaudit, kuten myelodysplastinen oireyhtymä (MDS) ja akuutti myeloinen leukemia (AML), ovat muiden syöpien tapaan klonaalisia prosesseja. Niissä syöpägeenin mutatoitumisen myötä yksittäinen luuytimen hematopieettinen kantasolu saa kasvuedun, joka johtaa solujen erilaistumishäiriöön sekä hallitsemattomaan jakautumiseen.

Somaattiset mutaatiot eivät kuitenkaan ole ainoastaan pahanlaatuisille soluille tyypillinen ilmiö, sillä jokaisen solunjakautumisen aikana syntyy uusia DNA:n muutoksia. Suurin osa näistä muutoksista sijoittuu sellaisille genomien alueille, jotka eivät vaikuta proteiinien rakenteeseen tai toimintaan eivätkä siksi yleensä vaikuta solun kasvu- tai jakautumispotentiaaliin.

Eri syöpiä aiheuttavia somaattisia mutaatioita tunnetaan jo laajasti (2). Viime vuosina on kuitenkin havaittu, että syöpien taustalla olevia mutaatioita löydetään myös terveistä kudoksista vailla viitettä pahanlaatuisesta kasvaimesta

(3). Luuytimen kantasoluissa esiintyvien somaattisten mutaatioiden yleisyys sekä kliininen merkitys terveyden ja sairauden välimaastossa ovat herättäneet tutkijoiden kiinnostuksen.

### Klonaalinen hematopieesi

Terveellä aikuisella noin 100 000 luuytimen kantasolua vastaa erilaistumisesta kypsiksi verisoluiksi (4). Jo 1990-luvulla huomattiin, että osalla terveistä ihmisistä hematopieesi kuitenkin vinoutuu siten, että vain pieni joukko luuytimen kantasoluista vastaa verisolutuotannosta (5). Ilmiötä kutsutaan klonaaliseksi hematopieesiksi.

DNA-analysitekniikoiden kehittyttyä on pystytty havaitsemaan vinoutuneen hematopieesin aiheuttavia mutaatioita. Läpimurto klonaalisen hematopieesin tutkimuksessa tapahtui vuonna 2014, kun kolme itsenäistä tutkimusryhmää osoitti yli 30 000 tutkittavan aineistoissa klonaalisen hematopieesin yleistyvän ikäriippuvaisesti (6–8). Näissä tutkimuksissa merkittäviksi määriteltiin somaattiset

**TAULUKKO 1.** Yleisimpiä myeloisissa syövissä muta-toituneita geenejä (35).

Toimintamekanismi	Geenit
DNA-metylaatio	<i>DNMT3A, TET2, IDH1, IDH2</i>
Kromatiinin säätely	<i>ASXL1, EZH2, KDM6A</i>
RNA:n silmukointi	<i>SF3B1, SRSF2, U2AF1, ZRSR2, PRPF8</i>
Transkriptiotekijät	<i>RUNX1, ETV6, GATA2, BCOR, CUX1</i>
Solunsisäinen sig-nalointi	<i>NRAS, KRAS, GNAS, CBL, JAK2, MPL, CALR</i>
Solusyklin säätely	<i>TP53, PPM1D, CDKN2A</i>
Muut	<i>NPM1, SETBP1</i>

mutaatiot niissä geneeissä, jotka ovat usein muta-toituneita myeloisissa veritaudeissa (**TAU-LUKKO 1**).

Arviot klonaalisen hematopoieesin yleisyydestä vaihtelevat tutkimuksissa käytettyjen DNA:n sekvensointitekniikoiden mukaan. Vuonna 2014 julkaistuissa tutkimuksissa sekvensoitiin verisolujen koko proteiinien ilma-suun vaikuttava perimäaines eli eksomi. Pien-ten kloonien tunnistaminen ei ollut mahdol-lista sekvensoitavan perimäaineksen laajuuden vuoksi, ja tutkijat arvioivat, että noin 5 %:lla yli 60-vuotiaista hematopoieesi on klonaalista (6–8). Herkempiä sekvensointimenetelmiä käyttämällä on sittemmin osoitettu, että hyvin pieniä hematopoieettisia kloonveja on löydet-tävissä lähes kaikilta yli 50-vuotiailta terveiltä henkilöiltä (9,10).

Klonaalinen hematopoieesi on ainakin osit-tain perinnöllistä. Yhdysvaltalaisetutkijat sel-vittivät asiaa lähes 100 000 henkilön genomn sekvensoinnilla (11). Esimerkiksi telomeerien pituuden ylläpitoon osallistuvan *TERT*-geenin variantit liittyivät suurempaan klonaalisen he-matopoieesin riskiin. Toisaalta kaksostutki-muksessa ei todettu perinnöllisten tekijöiden selvää yhteyttä klonaaliseen hematopoieesiin (12,13). Esimerkiksi tupakoinnilla ja aiemmin saadulla solunsalpaajahoidolla onkin todennä-köisesti suurempi merkitys ilmiöön kuin periytyvillä tekijöillä (4,14).

Pahanlaatuisten veritautien geenien pistemu-taatioiden lisäksi klonaalisen hematopoieesin taustalta on löydetty myös suuria, useampien geenien rajat ylittäviä kromosomaalisia muu-

toksia jopa kolmannekselta yli 70-vuotiaista terveistä tutkituista (15,16). Kromosomaaliset muutokset johtavat muutoksiin geenien kopio-luvuissa ja siten esimerkiksi kasvunrajoitegee-nin toiminnan huononemisen myötä solujen kasvuetuun (15–17).

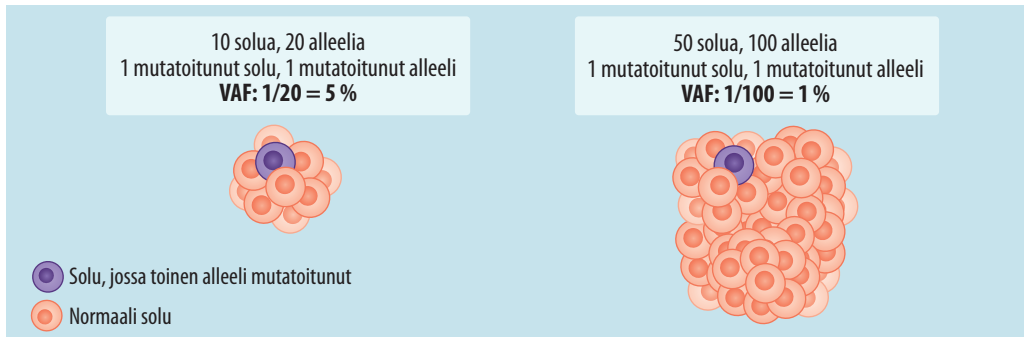
Kromosomimuutosten suhteellinen yleisyys vaihtelee, eikä ilmiön yleisyyttä suomalais-väestössä toistaiseksi tiedetä (15). Myös kromo-somaalisista muutoksista johtuva klonaalinen hematopoieesi liittyy lyhyempään elinikään sekä pahanlaatuisten veritautien, esimerkiksi kroonisen lymfaattisen leukemian, riskiin (15,16).

## CHIP

Termi merkitykseltään epäselvä klonaalinen hematopoieesi (clonal hematopoiesis of inde-terminate potential, CHIP) on otettu käyttöön, jotta nykytiedon valossa terveyteen vaikutta-vat kloonit on mahdollista erottaa pienistä, terveysvaikutuksiltaan epäselvistä kloonista (18). CHIP:llä tarkoitetaan tilaa, jossa vähin-tään yhdessä pahanlaatuisissa veritaudeissa yleisesti mutatoituneessa geenissä todetaan somaattinen mutaatio, jonka varianttialleeli-fraktio (VAF) on vähintään 2 % eikä viitteitä hematologisesta sairaudesta ilmene.

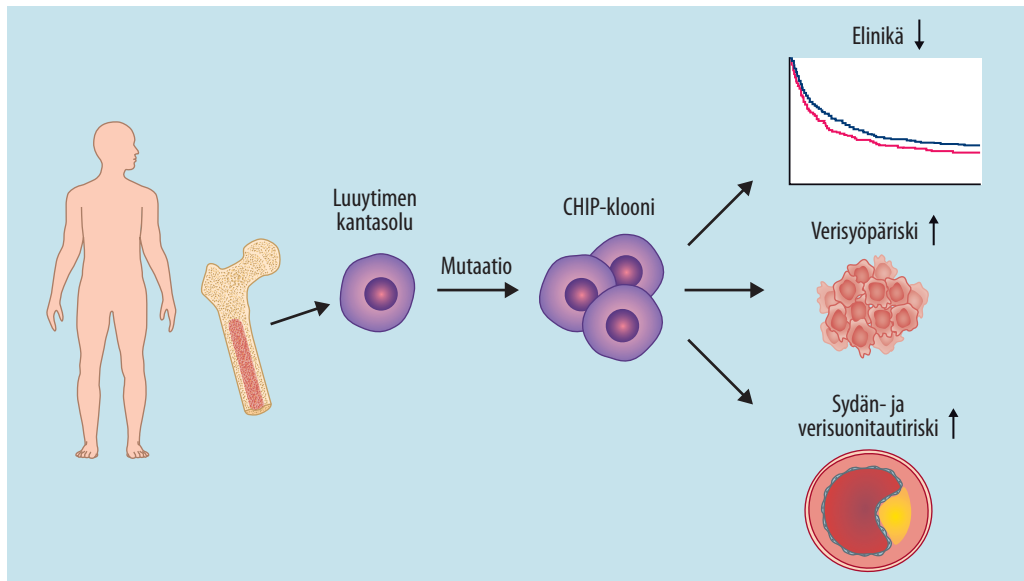
VAF:llä tarkoitetaan DNA-näytteestä löyty-vien mutatoituneiden alleelien osuutta kaikista sekvensoiduista alleeleista (**KUVA 1**). Variant-tialleeliraja 2 % juontaa juurensa eksomisek-vensointitekniikan herkkyydestä, ja sitä onkin kritisoitu ainoastaan tekniseksi raja-arvoksi. Toisaalta tätä pienempien kloonien ei ole osoi-tettu liittyvän terveyshaittoihin (19). Merkityk-sellisten kloonien koon raja-arvot selkiytynevät myöhempien tutkimusten myötä.

CHIP:n yleisyys on jopa 10–20 % yli 70-vuotiailla (6,7). Sitä voidaan pitää biolo-gisena tilana, joka on tiettyjen sairauksien its-enäinen riskitekijä mutta ei sairaus itsessään (**KUVA 2**) (20). CHIP johtaa kuitenkin koko-naiseliniän lyhenemiseen. Eräessä tutkimuk-sessa CHIP-kloonin kantajien viiden vuoden elossaolo-osuus oli 82 %, muiden 93 % (7). Li-säksi henkilöiden, joilla on todettu CHIP, pa-hanlaatuisten verisyöpien suhteellinen riski on yli kymmenkertainen (6,7).



**KUVA 1.** Varianttialleeliosuuden määrittely.

VAF = varianttialleelifraktio



**KUVA 2.** Merkitykseltään epäselvän klonaalisen hematopoiesin (CHIP) vaikutus terveyteen.

↑ = suurenee, pitenee, ↓ = vähenee, lyhenee

CHIP = clonal hematopoiesis of indeterminate potential

Absoluuttisen riskin on arvioitu olevan noin 0,5–1 % vuodessa, ja se vastaa MGUS-tilan (monoclonal gammopathy of undetermined significance) muuntumista multipeliksi myeloomaksi (20,21). Suuri CHIP-kloonin koko (VAF yli 10 %), useiden mutaatioiden samanaikainen esiintyminen sekä mutaatiot RNA:n silmukointiin osallistuvissa geeneissä (*SRSF2*, *U2AF1*, *SF3B1*) tai geeneissä *TP53*, *IDH1*, *IDH2* ja *RUNX1* ovat yhteydessä suurentuneeseen leukemiariskiin (22). CHIP myös lisää kiinteiden kasvainten solunsalpaajahoitojen jälkeen ilmaantuvien myeloisten syöpien riskiä (14).

Vaikka CHIP on yhteydessä lyhyempään elinikään, ei ilmiö selity pahanlaatuisiin veri-

tauteihin liittyvällä kuolleisuudella. Jo alkuperäisessä tutkimuksessa osoitettiin, että CHIP liittyy suurempaan sydän- ja verisuonitautiriskiin (6). Riskisuhde oli noin kaksi eli vastasi tunnettujen riskitekijöiden kuten tupakoinnin, diabeteksen, verenpainetaudin ja hyperkolesterolemian riskisuhdetta (6,23). Lisäksi CHIP:n on osoitettu olevan yhteydessä sekä sydämen vajaatoimintaa sairastavien että aorttaläpän ahtauman kirurgisen korjausleikkauksen jälkeiseen suurempaan kuolleisuuteen (24,25).

CHIP-kloonin suuren koon on siis osoitettu lisäävän sydän- ja verisuonitautiriskiä (23). Syysuhteen selvittämiseksi tutkijat selvittivät DNA:n metylaation säätelyyn osallistuvan ja

**TAULUKKO 2.** Sytopenioiden määritelmät.

Solulinja	Raja-arvo <sup>1</sup>	Viitealue
Hemoglobiini-pitoisuus	< 110 g/l	Naiset: 117–155 g/l Miehet: 134–167 g/l
Neutrofilimäärä	< 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l	1,5–6,7 x 10 <sup>9</sup> /l
Trombosyttimäärä	< 100 x 10 <sup>9</sup> /l	150–360 x 10 <sup>9</sup> /l

<sup>1</sup>Vähintään 4–6 kuukauden ajan, kun muut syyt on suljettu pois

CHIP:ssä yleisesti mutatoituneen *TET2*-geenin hiljentämisen vaikutusta ateroskleroosin syntyyn hiirimallissa. *TET2*-geenin hiljentäminen hematopoeettisissa kantasoluissa johti tulehdusta aktivoivien välittäjäaineiden vapautumiseen sekä laajempaan aortan ateroskleroosiin, mikä viittaa siihen, että CHIP-kloonit lisäävät ateroskleroosia eikä päinvastoin (23,26).

CHIP-mutaatioita voidaan havaita myös perifeerisen veren immuunisoluissa, kuten lymfosyyteissä (19). CHIP siis vaikuttaa myös immuunijärjestelmän säätelyyn. CHIP on toistaiseksi yhdistetty muun muassa keuhkohtaumatautiin, tyyppin 2 diabetekseen ja kantasolusiirron jälkeisen käänteishyljinnän riskiin (19). Lisäksi CHIP-mutaatiot vaikuttavat autoimmunivälitteisen luuytimen vajaatoimintasairaudeen eli aplastisen anemian taudinkuvaan ja ennusteeseen (27). Tulevat tutkimukset selvittänevät CHIP:n yhteyttä muihin autoimmunitauteihin ja yleisiin sairauksiin.

### Klonaalisen hematopoeesin diagnostiikka ja seuranta

Selittämättömät veren kuvan poikkeavuudet, yleensä solumäärien pienuudet, johtavat usein selvittelyihin hematologisen syövän poissulkemiseksi. Laajemmat diagnostiset selvittelyt ovat perusteltuja ainoastaan, mikäli mahdollisesti todettavan veritaudin hoitaminen on mahdollista. Myös reaktiiviset syyt sytopenioiden taustalla on syytä sulkea pois ennen hematologisia selvittelyitä.

Myelooisten syöpien diagnosointi on aiemmin perustunut luuytimen morfologiseen ja virtausytometriseen tutkimukseen sekä kromosomimuutosten selvittämiseen eli karyotyypitykseen. Mikäli luuydintutkimuksiin pää-

dytään, on pahanlaatuisten veritautien geenien mutaatioiden tutkiminen olennainen osa mahdollisten myelooisten syöpien diagnosointia ja ennustearviota (28,29).

CHIP-mutaatioita todetaan yhä enemmän myös sattumalöydöksinä verikontaminaation vuoksi muun muassa kiinteiden kasvainten DNA:n sekvensoinnin yleistyessä (30). Kasvainkudoksen mahdollinen verikontaminaatio voidaan sulkea pois tutkimalla verestä CHIP-mutaatiot. Hankinnaisen mutaation löytymisen sekä veri- että kasvainnäytteestä viittaa klonaaliseen hematopoeesiin.

Mikäli myelooisia mutaatioita todetaan vailla veren kuvan poikkeavuuksia, ei tarvetta luuytimen tutkimuksille ole, sillä CHIP aiheuttaa terveydellisiä haittoja vain harvoin. Mikäli perifeerisessä veressä sen sijaan todetaan veren kuvan poikkeaman (varsinkin useamman solulinjan sytopenia) yhteydessä somaattinen mutaatio myelooiseen syöpään liittyvässä geenissä, on suositeltavaa tutkia luuytimen morfologia dysplasian poissulkemiseksi.

Niille henkilöille, joilla CHIP on todettu, suositellaan vuosittaista täydellisen veren kuvan seuranta sekä sydän- ja verisuonitautien tavallisten riskitekijöiden hoitoa. Mutaatioiden lukumäärän sekä kloonien koon suurentuessa pahanlaatuisten veritautien riski lisääntyy, jolloin veren kuvan seuranta on syytä tihentää. Seurannan tiheydestä ei kuitenkaan ole näyttöön perustuvia kansainvälisiä suosituksia. Seuranta tarvitsevat vain henkilöt, joiden yleiskunto ja kognitio sallisivat myelooisen syövän hoitojen, kuten hypometyloivan lääkityksen, aloittamisen.

### Mutaatioiden merkitys sytopenisillä potilailla: ICUS ja CCUS

Mikäli sytopenian vuoksi otetuissa luuydinnäytteissä ei todeta myelooista syöpää, sen ilmaantumista voidaan ennakoita mahdollisten CHIP-mutaatioiden perustella. Itse sytopenioiden raja-arvot ovat vielä vakiintumattomat ja saattavat jatkossa vielä täsmentyä. HUS:ssa käytettäviin ohjeisiin määrittelemämme raja-arvot on esitetty **TAULUKOSSA 2**.

**TAULUKKO 3.** CHIP:n, ICUS:n ja CCUS:n määritelmät.

Merkitykseltään epäselvä klonaalinen hematopoieesi (CHIP)
Vähintään yksi hankinnainen mutaatio geenissä, joka mutatoitunut myelooiden taudin yhteydessä
Varianttialleeliosuus vähintään 2 %
Ei pitkäaikaista sytopeniaa
Myelooidet ja muut hematologiset taudit suljettu pois
Pahanlaatuisten veritautien riski 0,5–1 % vuodessa
Merkitykseltään epäselvä idiopaattinen sytopenia (ICUS)
Yhden tai useamman linjan sytopenia vähintään 4–6 kuukauden ajan
Ei muuta sytopeniaa selittävää
Myelooiden syövän osalta diagnostista löydöstä ei todeta
Myelooiden syövän riski kymmenen vuoden kuluessa 9 %
Merkitykseltään epäselvä klonaalinen sytopenia (CCUS)
ICUS:n kriteerit täyttyvät
Vähintään yksi hankinnainen mutaatio geenissä, joka mutatoitunut myelooiden taudin yhteydessä
Varianttialleeliosuus vähintään 2 %
Myelooiden syövän riski kymmenen vuoden kuluessa 95 %

Mikäli selvityksissä ei todeta sytopenioille muuta syytä eikä myelooidia mutaatioita, on kyseessä merkitykseltään epäselvä idiopaattinen sytopenia (idiopathic cytopenia of undetermined significance, ICUS). Merkitykseltään epäselvä klonaalinen sytopenia (clonal cytopenia of undetermined significance, CCUS) sen sijaan tarkoittaa tilaa, jossa ICUS-kriteerit täyttävän potilaan verisoluissa todetaan somaattisia myelooidia mutaatioita (**TAULUKKO 3**).

Italialaistutkimuksessa selvitettiin pitkän seuranta-ajan tuloksia, kun sytopenioille potilaille oli tehty luuydintutkimus myelooiden syövän poissulkemiseksi mutta veritautia ei ollut todettu. Mikäli mutaatioita verta muodostavassa solukossa (CCUS) todettiin, potilailla oli 14-kertainen MDS:n kehittymisen riski (etenemisen todennäköisyys kymmenen vuoden kuluessa ICUS vs CCUS oli 9 % vs 95 %) (31). CCUS-potilaiden MDS:n kehittymisen riski lisääntyi kloonin koon ja mutaatioiden määrän suurentuessa.

Yleisimmät CHIP-mutaatiot *DNMT3A*- ja *TET2*-geeneissä eivät yksinään liittyneet suurentuneeseen MDS-riskiin (31). Tämä tukee teoriaa somaattisten mutaatioiden vaiheittaisesta kasautumisesta kantasoluihin ennen MDS:n kehittymistä. Tulokset osoittavat, että CCUS eroaa ennusteeltaan ICUS:stä ja että

näiden erottelu on tärkeää seurantaraportin arvioimiseksi.

Erityisesti pienen riskin MDS:n ja CCUS:n erottelu saattaa olla vaativaa ja riippuu luuytimen morfologiasta. Tarkka verenkuvan ja luuytimen tilanteen seuranta sekä sytopenioiden oireenmukainen hoito kuitenkin riittävät molemmissa tapauksissa. Tulevaisuudessa MDS:n diagnostiset kriteerit muuttunevat, mikä korostaa mutaatioiden merkitystä. Tuolloin myös CCUS:n asema osana myelooiden tautien kirjoa täsmentyy.

## Tulevaisuuden lääkehoidot

Koska klonaaliseen hematopoieesiin liittyy terveystarpeita, on pohdittu sen hävittämisen mahdollisuutta lääkehoidolla. Esimerkiksi C-vitamiinin käyttöä tutkitaan *TET2*-mutatoituneilla CCUS-potilailla sen *TET2*-entsyymin toimintaa tasapainottavan vaikutuksen vuoksi (32). Väestötasolla sydän- ja verisuonitautiriski lienee pahanlaatuisten veritautien riskin lisääntymistä merkittävämpi kansantaloudellinen ongelma.

Tulehdusta hillitsevät lääkkeet, kuten interleukiini 1 beetan (IL-1 $\beta$ ) estäjä kanakinumabi ja kolkisiini, vähensivät kardiiovaskulaaritaapahdumia, ja prekliinisten löydösten perusteella

## Ydinasiat

- ▶ Klonaalinen hematopoiesi yleistyy iän myötä.
- ▶ Klonaalinen hematopoiesi ei ole tauti-tila mutta altistaa terveyshaittoille.
- ▶ Pahanlaatuisten veritautien geenien mutaatiotutkimukset ovat osa hematologisten potilaiden diagnostisia selvittelyjä.
- ▶ Sytopeenisten potilaiden mutaatiot määrittävät ennustetta ja kliinistä seurantarvetta.

CHIP-potilaat voivat erityisesti hyötyä kyseisistä hoitostrategioista (33,34). Nykytiedon valossa klonaalisen hematopoiesin farmakologisia interventioita ei kuitenkaan suositella kliinisten tutkimusten ulkopuolella.

## Lopuksi

Uusimmilla syväsekvensointimenetelmillä jo lähes kaikilla yli 50-vuotiailla todetaan klonaalisen hematopoiesin mutaatioita. Toistaiseksi ainoastaan yli 2 %:n varianttialleeliosuuden kloonien on osoitettu liittyvän terveysriskeihin. Klonaalinen hematopoiesi on osa normaalia ikääntymistä eikä sairaus itsessään. Siksi sen seulomista ei nykyisin suositella.

Sydän- ja verisuonitautien sekä pahanlaatuisten veritautien suurentuneen riskin vuoksi ilmiöllä on kuitenkin kansanterveydellinen merkitys. Tulehdusta lisäävät klonaalisen hematopoiesin mutaatiot voivat myös vaikuttaa muiden iän myötä yleistyvien sairauksien, kuten autoimmuunitautien tai Alzheimerin taudin, syntyyn ja taudinkuvaan (19). Erityistilanteissa, kuten sytopeenisten potilaiden seurantatiheyden määrittelemisessä, mutaatioiden toteaminen vaikuttaa sekä jatko seurantaan että riskinarvioon. Lisäksi esimerkiksi kiinteiden kasvainten liitännäiskemoterapian yhteydessä klonaalisen hematopoiesin toteaminen voi tulevaisuudessa vaikuttaa erityistapauksissa hoidon valintaan ja kestoon (14). Klonaalisen hematopoiesin merkitys lisääntykin jatkossa, kun yksilöllistetyt hoitomuodot tulevat laajemmin käyttöön. ■

Sydän- ja verisuonitautien sekä pahanlaatuisten veritautien suurentuneen riskin vuoksi ilmiöllä on kuitenkin kansanterveydellinen merkitys. Tulehdusta lisäävät klonaalisen hematopoiesin mutaatiot voivat myös vaikuttaa muiden iän myötä yleistyvien sairauksien, kuten autoimmuunitautien tai Alzheimerin taudin, syntyyn ja taudinkuvaan (19). Erityistilanteissa, kuten sytopeenisten potilaiden seurantatiheyden määrittelemisessä, mutaatioiden toteaminen vaikuttaa sekä jatko seurantaan että riskinarvioon. Lisäksi esimerkiksi kiinteiden kasvainten liitännäiskemoterapian yhteydessä klonaalisen hematopoiesin toteaminen voi tulevaisuudessa vaikuttaa erityistapauksissa hoidon valintaan ja kestoon (14). Klonaalisen hematopoiesin merkitys lisääntykin jatkossa, kun yksilöllistetyt hoitomuodot tulevat laajemmin käyttöön. ■

**MIKKO MYLLYMÄKI, LT, kliiniseen hematologiaan erikoistuva lääkäri, kliininen yliopistotutkija**  
HUS, Syöpäkeskus, hematologian linja  
Hematologinen tutkimusyksikkö, translationaalisen immunologian tutkimusohjelma, Helsingin yliopisto  
Twitter: @myllymaki\_mikko

### SIDONNAISUUDET

**Mikko Myllymäki:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Celgene, Sanofi)

**Mika Kontro:** Apuraha (AbbVie), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (AbbVie, Astellas, Celgene, Jazz Pharmaceuticals, Pfizer, Novartis), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Celgene, BMS, Novartis, Pfizer)

**MIKA KONTRO, dosentti, kliinisen hematologian ja sisätautien erikoislääkäri**  
HUS Syöpäkeskus, hematologian linja ja Suomen molekyyli lääketieteen instituutti, Helsingin yliopisto

### VASTUUTOIMITTAJA

Maija Tarkkanen

### KIRJALLISUUTTA

1. Kelkka T, Savola P, Mustjoki S. Somaattiset mutaatiot terveyden ja sairauden rajapinnalla. *Duodecim* 2019;135:1256–63.
2. Pan-cancer analysis of whole genomes. ICGC/TCGA Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes Consortium. *Nature* 2020;578:82–93.
3. Martincorena I, Campbell PJ. Somatic mutation in cancer and normal cells. *Science* 2015;349:1483–9.
4. Jaiswal S, Ebert BL. Clonal hematopoiesis in human aging and disease. *Science* 2019;366:eaan4673.
5. Champion KM, Gilbert JG, Asimakopoulou FA, ym. Clonal haemopoiesis in normal elderly women: implications for the myeloproliferative disorders and myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1997;97:920–6.
6. Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, ym. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med* 2014;371:2488–98.
7. Genovese G, Kahler AK, Handsaker RE, ym. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. *N Engl J Med* 2014;371:2477–87.
8. Xie M, Lu C, Wang J, ym. Age-related mutations associated with clonal hematopoietic expansion and malignancies. *Nat Med* 2014;20:1472–8.
9. Young AL, Challen GA, Birmann BM, ym. Clonal haematopoiesis harbouring AML-associated mutations is ubiquitous in healthy adults. *Nat Commun* 2016;7:12484.
10. Razavi P, Li BT, Brown DN, ym. High-intensity sequencing reveals the sources of plasma circulating cell-free DNA variants. *Nat Med* 2019;25:1928–37.
11. Bick AG, Weinstock JS, Nandakumar SK, ym. Inherited causes of clonal haematopoiesis in 97,691 whole genomes. *Nature* 2020;586:763–8.
12. Fabre MA, Mc Kerrell T, Zwiebel M, ym. Concordance for clonal hematopoiesis is limited in elderly twins. *Blood* 2020;135:269–73.
13. Hansen JW, Pedersen DA, Larsen LA, ym. Clonal hematopoiesis in elderly twins: Concordance, discordance, and mortality. *Blood* 2020;135:261–8.
14. Bolton KL, Ptashkin RN, Gao T, ym. Cancer therapy shapes the fitness landscape of clonal hematopoiesis. *Nat Genet* 2020;52:1219–26.
15. Terao C, Suzuki A, Momozawa Y, ym. Chromosomal copy number variations in clonal hematopoiesis. *Nat Genet* 2020;52:1219–26.

- mosomal alterations among age-related haematopoietic clones in Japan. *Nature* 2020;584:130–5.
16. Loh PR, Genovese G, McCarroll SA. Monogenic and polygenic inheritance become instruments for clonal selection. *Nature* 2020;584:136–41.
  17. Thompson DJ, Genovese G, Halvardson J, ym. Genetic predisposition to mosaic Y chromosome loss in blood. *Nature* 2019;575:652–7.
  18. Steensma DP, Bejar R, Jaiswal S, ym. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes. *Blood* 2015;126:9–16.
  19. Jaiswal S. Clonal hematopoiesis and non-hematologic disorders. *Blood* 2020;136:1606–14.
  20. Steensma DP, Bolton KL. What to tell your patient with clonal hematopoiesis and why: insights from 2 specialized clinics. *Blood* 2020;136:1623–31.
  21. Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, ym. Long-term follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2018;378:241–9.
  22. Warren JT, Link DC. Clonal hematopoiesis and risk for hematologic malignancy. *Blood* 2020;136:1599–605.
  23. Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, ym. Clonal hematopoiesis and risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:111–21.
  24. Dorsheimer L, Assmus B, Rasper T, ym. Association of mutations contributing to clonal hematopoiesis with prognosis in chronic ischemic heart failure. *JAMA Cardiol* 2019;4:25–33.
  25. Mas-Peiro S, Hoffmann J, Fichtlscherer S, ym. Clonal haematopoiesis in patients with degenerative aortic valve stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J* 2020;41:933–9.
  26. Fuster JJ, MacLauchlan S, Zuriaga MA, ym. Clonal hematopoiesis associated with TET2 deficiency accelerates atherosclerosis development in mice. *Science* 2017;355:842–7.
  27. Ogawa S. Clonal hematopoiesis in acquired aplastic anemia. *Blood* 2016;128:337–47.
  28. Lindsley RC, Saber W, Mar BG, ym. Prognostic mutations in myelodysplastic syndrome after stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2017;376:536–47.
  29. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, ym. Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2016;374:2209–21.
  30. Ptashkin RN, Mandelker DL, Coombs CC, ym. Prevalence of clonal hematopoiesis mutations in tumor-only clinical genomic profiling of solid tumors. *JAMA Oncol* 2018;4:1589–93.
  31. Malcovati L, Galli A, Travaglino E, ym. Clinical significance of somatic mutation in unexplained blood cytopenia. *Blood* 2017;129:3371–8.
  32. Cimmino L, Dolgalev I, Wang Y, ym. Restoration of TET2 function blocks aberrant self-renewal and leukemia progression. *Cell* 2017;170:1079–95.
  33. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, ym. Antiinflammatory therapy with Canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017;377:1119–31.
  34. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, ym. Efficacy and safety of low-dose Colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2019;381:2497–505.
  35. DeZern AE, Malcovati L, Ebert BL. CHIP, CCUS, and other acronyms: definition, implications, and impact on practice. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2019;39:400–10.