Tiina Kelkka, Paula Savola ja Satu Mustjoki

Somaattiset mutaatiot terveyden ja sairauden rajapinnalla

Somaattiset eli hankinnaiset mutaatiot aiheuttavat syöpää mutta ovat myös luonnollinen osa ikääntymistämme. Klonaaliseksi hematopoieesiksi kutsutaan tilannetta, jossa pahanlaatuisiin veritauteihin, kuten myelodysplastiseen oireyhtymään ja akuuttiin myelooiseen leukemiaan, liittyviä somaattisia mutaatioita kertyy terveisiin verisoluihin. Näiden mutaatioiden ilmaantuminen on osa normaalia ikääntymistämme, mutta viimeaikaisen tutkimustiedon valossa ne toisaalta liittyvät suurentuneen verisyöpäriskin lisäksi myös suurentuneeseen sepelvaltimotautiriskiin ja -kuolleisuuteen. Terveestäkin epiteelikudoksesta löytyy yllättävän suuri määrä somaattisia syöpämutaatioita. Nämä mutaatiolöydökset nostavat esiin kysymyksiä syövän ja normaalin, ikääntymiseen liittyvän solujen klonaalisuuden yhtäläisyyksistä. Lähivuosina saanemme myös lisätietoa näiden mutaatioiden merkityksestä kroonisen tulehduksen ja mahdollisesti muidenkin sairauksien laukaisijoina ja ylläpitäjinä.

Somaattisia mutaatioita on kaikkialla. Solunjakautumisen alussa emosolun DNA monistuu eli replikoituu kahdeksi identtiseksi kopioksi. Prosessin aikana DNA-juosteessa olevat tai siihen syntyvät muutokset eli mutaatiot siirtyvät tytärsoluun ja edelleen solun kaikkiin jälkeläissoluihin. On arvioitu, että esimerkiksi ihmisen suoliston ja maksan hitaasti uusiutuvat kantasolut saavat keskimäärin 36 uutta mutaatiota joka vuosi (1). Tämä luku vastaa myös esitettyä arviota noin kourallisesta (muutamasta kymmenestä muutamaan sataan) uudesta somaattisesta mutaatiosta jokaisen solunjakautumisen yhteydessä (2).

TIETOLAATIKKO 1.

Ituratamutaatiot siirtyvät sukusolujen kautta jälkeläisille.

Somaattiset mutaatiot sijaitsevat ituradan ulkopuolella somaattisissa soluissa ja ilmaantuvat yksilön elinkaaren aikana.

Somaattiset mutaatiot eivät periydy jälkeläisille.

Valtaosa somaattisista mutaatioista on heterotsygoottisia eli ne löytyvät vain geenin toisesta alleelista.

TIETOLAATIKKO 2.

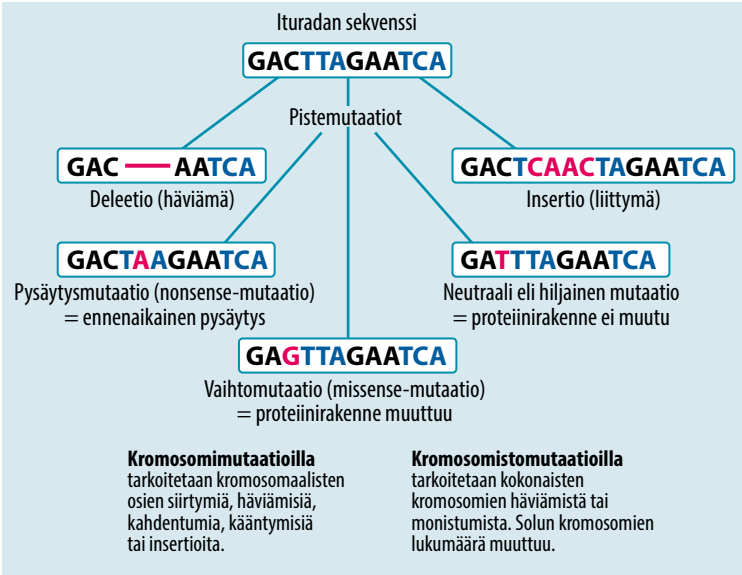
Klooni on yhdestä solusta alkunsa saanut solupopulaatio.

Klonalisoitumisella tarkoitetaan tilannetta, jossa muutama tai vain yksi klooni jakautuu aktiivisesti ja valtaa alaa muilta kudoksen soluilta. Aktiivisesti jakaantuvien kloonien suhteellinen osuus solupopulaatiosta suurenee.

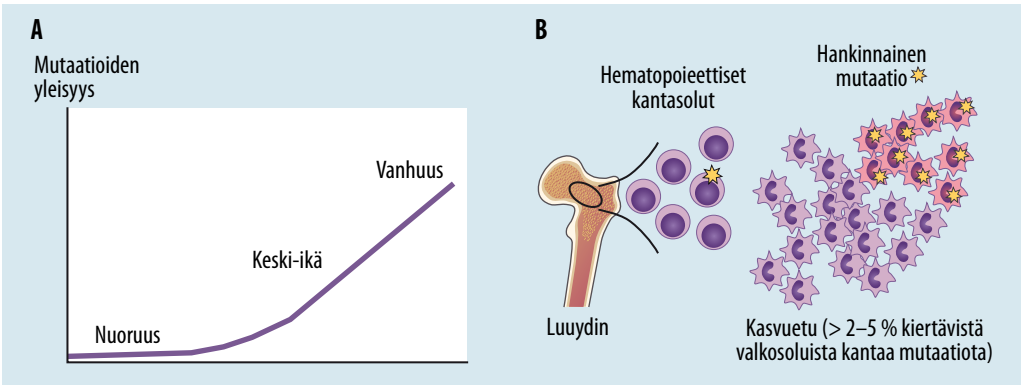
Laboratorio-olosuhteissa mutaatioiden kerääntymistä on hyvin vaikeaa tutkia luotettavasti. Uusimmat yhden solun sekvensointimenetelmät mahdollistavat yhä tarkemman ja luotettavamman analyysin. Esitetyt arviot mutaatioiden määrästä eri kudoksissa ja solutyypeissä tarkentunevat lähivuosina. Erilaiset mutaatiotyypit on tiivistetty **KUVAAN 1**.

Mutageenit, kuten ultraviolettisäteily ja karsinogeenit, vahingoittavat DNA:n rakennetta ja lisäävät mutaatioiden määrää. Syntyvien mutaatioiden tyyppi ja geneettinen konteksti vaihtelevat mutageenin mukaan. Esimerkiksi ikääntymiseen liittyy omanlaisensa DNA-muutos, 5-metyylisytosiinin (epigeneettisesti muunneltu emäs) spontaani deaminoituminen tymiiniksi. Myös tupakointiin liittyy omanlaisensa mutaatiokirjo, jonka pääasialliseksi taustatekijäksi on osoitettu tupakansavun karsinogeeni bentspyreeni.

Mutaatioita siis syntyy yhtenään, ja mutatoituneet solut elävät jatkuvasti osana kudok-



KUVA 1. Useimmat mutaatiot koskevat vain yksittäisiä emäksiä eli ovat pistemutaatioita. Mutaation muutoksena voi syntyä myös useampia emäksiä koskevia deleetioita tai insertioita. Myös kokonaiset geenit, geenialueet tai kromosomaaliset osat voivat monistua tai hävitä. Kromosomiston mutaatiot muuttavat tuman sisältämien kromosomien lukumäärää.



KUVA 2. **A)** Klonaalisen hematopoieesin mutaatiot kerääntyvät verisoluihin iän myötä. Riittävän herkkiä sekvensointimenetelmiä käyttämällä valtaosalta, jopa noin 95 %:lta ikääntyneistä koehenkilöistä löydetään pienen taajuuden klonaalisen hematopoieesin mutaatioita (10–12). **B)** Kun luuytimen hematopoieettisessa kantasolussa tapahtuu somaattinen mutaatio, tämä mutaatio siirtyy kaikille tämän kantasolun tytärsoluille. Klonaalisen hematopoieesin mutaatiot antavat solulle kasvuedun, jolloin yhdestä kantasolusta alkunsa saaneiden solujen suhteellinen osuus suurenee. Nykymääritelmän mukaan ilmiötä kutsutaan lyhenteellä CHIP (clonal hematopoiesis of indeterminate potential), kun leukemiageenissä mutaatiota kantavan, kasvuedun saaneen kloonin koko ylittää 2 % koko veren kiertävistä valkosoluista mutta muita merkkejä pahanlaatuisesta tai dysplastisesta sairaudesta ei ole. Tutkimustiedon lisääntyessä tämäkin, osin sekvensointiteknisiin rajoitteisiin pohjautuva 2 %:n raja-arvo tarkentunee tulevina vuosina.

siamme. Kirjallisuudessa on kuvattu somaattisten mutaatioiden kerääntymistä esimerkiksi maksaan, ohutsuoleen, paksusuoleen, haimaan, hermoihin, poikkijuovaiseen lihaskudokseen ja ihoon (1,3–7). Terveestäkin ihon ja ruokatorven epiteelikudoksesta voidaan löytää lukuisia somaattisia mutaatioita, joista merkittävä osa on tyypillisiä syöpämutaatioita esimerkiksi

TAULUKKO. Klonaalisessa hematopoieesissa verisoluihin kertyy mutaatioita, jotka antavat mutatoituneille soluille kasvuedun. Tyypilliset klonaalisen hematopoieesin mutaatiot löytyvät samoista geeneistä kuin useat akuutille myelooiselle leukemialle tyypilliset mutaatiot. Monet näistä mutaatioista vaikuttavat solujen lisääntymiseen joko epigeneettisten mekanismien kautta tai vaurioittamalla solun DNA-vaurioiden korjausmekanismeja.

Geeni	Biologinen merkitys
DNMT3A	Epigeneettinen säätelijä, DNA:n metylaatio
TET2	Epigeneettinen säätelijä, DNA:n demetylaatio
ASXL1	Epigeneettinen säätelijä
TP53	Kasvunrajoitegeeni, DNA-vaurioiden korjaus
JAK2	Solusignalointi, sytokiinivaste
SF3B1	Geenien ilmentyminen, silmukointi
PPM1D	p53:n ilmentymisen säätelijä, DNA-vaurioiden korjaus
ATM	Solukierron ja DNA-vaurioiden korjauksen säätely

TP53- ja *NOTCH1–3*-geeneissä (6–9). Näissä tutkimuksissa jokaiselta epiteelin neliösenttimetriltä löytyi useita kilpailevia mutatoituneita solukllooneja. Kudosnäytteiden tunnetut syöpämutaatiot löytyivät suuremmasta osasta tutkittuja soluja kuin harmittomina pidetyt mutaatiot. Yksittäiset syöpämutaatiot antavat siis soluille kasvuedun, mutta eivät yksinään pysty muuttamaan epiteelisolua pahanlaatuiseksi syöpäsoluksi.

Lisäesimerkki mutaatioiden merkityksestä on havainto siitä, että vanhojen ihmisten poikkijuovaisen lihaskudoksen kantasolut kantavat enemmän somaattisia mutaatioita kuin nuorten verrokkien. Mielenkiintoista on myös, että suurempi mutaatiokuorma liittyy huonompaan lihassolujen erilaistumis- ja jakautumiskykyyn, mikä taas ainakin osittain selittänee, miksi kudostemme uusiutumiskyky heikkenee vanhetessamme (4).

Somaattiset mutaatiot verisoluissa osana normaalia ikääntymistä

Myös hematopoieettisiin kantasoluihin kertyy elämän aikana somaattisia mutaatioita, jotka solunjakautumisten yhteydessä periytyvät tytärsoluille. Kun mutaatio antaa solujoukolle kasvuedun, kyseisen solun jälkeläisistä muodostuu klooni, joka hitaasti valtaa kasvavan osan veressä kiertävistä valkosoluista (**KUVA 2**) (10–12). Tätä ilmiötä kutsutaan klonaaliseksi hematopoieesiksi. Siihen liittyvät mutaatiot sijaitsevat tyypillisesti samoissa geeneissä (**TAULUKKO**), joihin rikastuu mutaatioita myös akuutissa myelooisessa leukemiassa (AML).

Klonaalinen hematopoieesi on hyvin yleistä. Sen esiintyvyys väestössä riippuu käytetyn tutkimusmenetelmän herkkyydestä ja otoksen ikäjakaumasta. Kun käytössä on riittävän herkkiä menetelmiä, käytännössä kaikkien (yli 95 %) 50–70-vuotiaiden koehenkilöiden kiertävistä verisoluista on löydettävissä myelooisiin verisyöpiin liittyviä mutaatioita (10,13). Tupakoinnin tiedetään edelleen lisäävän klonaalisen hematopoieesin ilmaantuvuutta (14). Mutaatioista huolimatta henkilöiden verenkuva on useimmiten normaali, ja vaikuttaakin siltä, että hematopoieesin klonalisoituminen lienee väistämätön osa vanhenemista (11,15,16).

Klonaalinen hematopoieesi syövän riskitekijänä

Viimeisimmän tiedon valossa klonaalisen hematopoieesin mutaatiot kymmenkertaistavat riskin sairastua hematologiseen syöpään ja samalla suurentavat sepelvaltimotautiriskin noin kaksinkertaiseksi ja kuolemanriskin noin 1,4-kertaiseksi (11,14,17). Toistaiseksi ei ole selvää, milloin klonaalisen hematopoieesin mutaatiot ovat osa normaalia ikääntymistä ja milloin ne uhkaavat yksilön terveyttä.

Yleisimmät klonaalisen hematopoieesin mutaatiot muuttavat kasvunrajoitegeenien *DNMT3A* ja *TET2* koodaamien proteiinien aminohappojärjestystä (**KUVA 2**) (10–12). Proteiinin toimintaa haittaavat eli inaktivoivat mutaatiot näissä geeneissä lisäävät hematopoieettisten solujen proliferaatiota. Osa klonaalisen hematopoieesin mutaatioista aiheuttaa selvästi suuremman syöpäriskin kuin toiset. *TP53*-mutaatioiden aiheuttama AML-riski on jopa kymmenkertainen, kun taas *DNMT3A*- ja *TET2*-mutaatioiden vaikutus verisyövän ilmaantuvuuteen on tuntuvasti pienempi (15, 18). Myös mutatoituneen solukloonin koko vaikuttaa syöpäriskiin, sillä vahvemmin kasvua

edistävät mutaatiot näyttäytyvät usein suurempina klooneina, ja nämä kloonit liittyvät suurempaan syöpäriskiin kuin vain muutamista soluista löytyvät mutaatiot. Vaikka klonaalinen hematopoieesi todistetusti lisää syöpäriskiä, korostamme, että vain noin 0,5–1 % henkilöistä, joilta löytyy klonaalista hematopoieesia, sairastuu leukemiaan seuraavan vuoden aikana (11,14).

Ydinasiat

- Somaattiset mutaatiot aiheuttavat syöpää.
- Elinkaaremme aikana kudoksiimme kertyy somaattisia mutaatioita, joista osa on ”syöpämutaatioita”.
- Somaattisten mutaatioiden merkitystä kroonisen tulehdusreaktion laukaisijoina ja säätelijöinä tutkitaan aktiivisesti.

Klonaalinen hematopoieesi patogeneettisenä mekanismina autoimmuniteetissa ja sydänsairauksissa

Aplastinen anemia on harvinainen autoimmuunisairaus, jossa potilaan immuunijärjestelmä tuhoaa verta muodostavaa solukkoa. Noin 47 %:lla aplasiapotilaista esiintyy klonaalista hematopoieesia (19). Kun immuunivaste tuhoaa kantasoluja, valikoitumispaineen alla selviävät parhaiten solut, joilla on lisääntymisetu esimerkiksi somaattisen mutaation seurauksena. Tutkimustiedon lisääntyessä opimme yhä paremmin ymmärtämään, mitkä klonaalisen hematopoieesin mutaatiot ohjaavat aplastisen anemian kehittymistä kohti myelodysplastista oireyhtymää ja AML:ää sekä mitkä puolestaan liittyvät taudin parempiennusteiseen, paremmin immunosuppressioon vastaavaan alatyyppiin (20).

Verisyöpäriskin lisäksi klonaalinen hematopoieesi näyttää suurentavan sepelvaltimotautiriskiä (17). Yleisimmät somaattiset geenimuutokset *DNMT3A*- ja *TET2*-geeneissä liittyvät sepelvaltimotaudin ilmaantuvuuteen ja lisäävät sydänperäistä kuolleisuutta (17,21). Alustavaa mekanismitason näyttöä on toistaiseksi vain *TET2*-geenin mutaatioihin liittyvän taudin osalta. Hiirimalleissa *Tet2*-geenin inaktivaatio myelooisen sarjan verisoluissa kasvattaa verisuoniplakkeja ja *Tet2*-puutteiset makrofagit erittävät enemmän tulehdusta lisääviä sytokiineja (17,22). Lisäksi on esitetty, että *TET2*-mutaatiot saattavat liittyä keuhkoahtaumatautiin.

Syöpämutaatiot ei-pahanlaatuisten sairauksien taustatekijöinä. Klonaalinen hematopoieesi liittyy verisyöpien lisäksi myös aplastiseen anemiaan ja sepelvaltimotautiin. Syövissä esiintyviä sekä muita soluproliferaatiota kiihdyttäviä mutaatioita esiintyy myös verikudoksen ulkopuolella.

Aivojen valtimo-laskimoepämuodostumat altistavat aivoverenvuodolle. Tällaisista epämuodostumista löydettiin aktivoivia *KRAS*-geenimutaatioita jopa yli 50 %:lta tutkimuspotilaista (23). Somaattisten mutaatioiden merkitystä epämuodostumien taustalla tukevat myös laskimoiden epämuodostumista löydetyt PI3K- tai RAS-MAP-signaalireittien mutaatiot (24).

Endometrioosi. Syöpään liittyviä mutaatioita kuten *KRAS*-mutaatioita löytyy myös endometrioosipesäkkeistä noin 25 %:lta potilaista (25). Vaikka verisuoniepämuodostumat ja endometrioosi eivät ole pahanlaatuisia syöpätauteja, niiden patogeneesin taustalla on kudosten poikkeava erilaistuminen ja kasvu. Onkin mielenkiintoista seurata, löytyykö vastaavanlaisia proliferaatioon ja solujen erilaistumiseen vaikuttavia mutaatioita myös muiden, patogeneesiltaan samankaltaisten tautien taustalta.

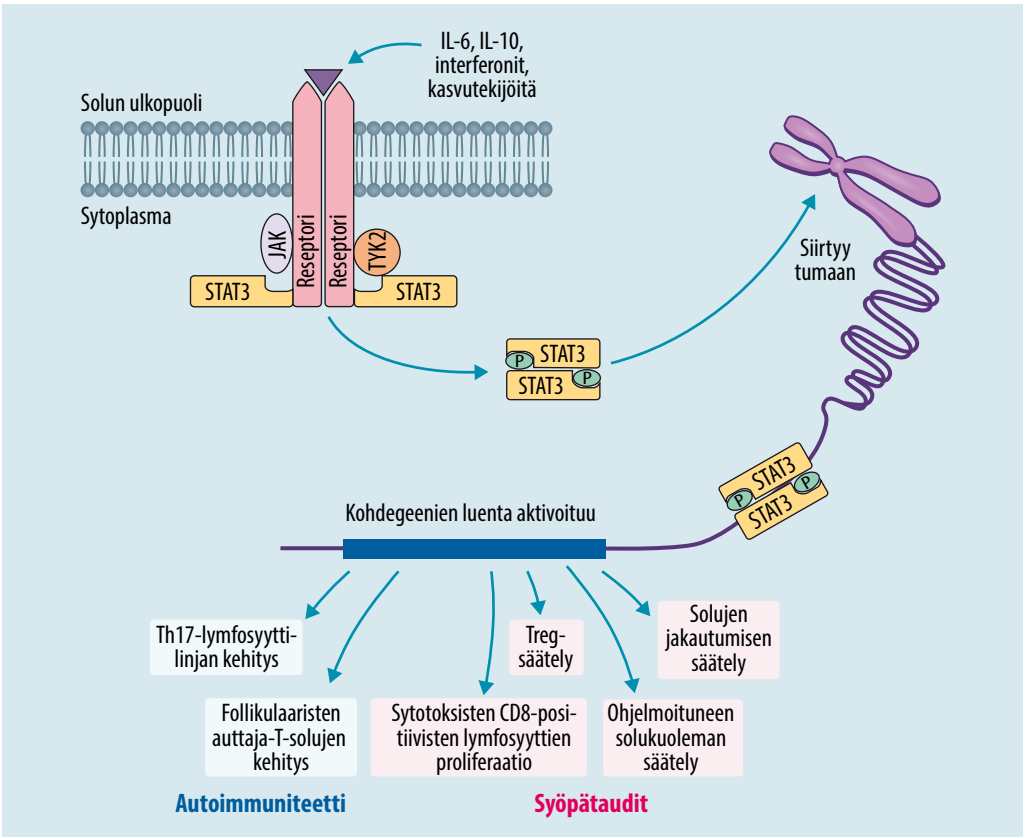
***STAT3*-mutaatiot autoimmuniteetin ja syöpien yhteisenä taustatekijänä.** STAT3 on transkriptiotekijä, joka liittyy tulehdusta edistävään signalointikaskadiin (**KUVA 3**). Aktivoivat, heterotsygoottiset *STAT3*-mutaatiot lisäävät tulehdusta lisäävien ja solujen jakautumiseen liittyvien geenien luentaa, mikä puolestaan muuttaa solun ilmiasua tulehduksellisemmaksi ja lisää sen proliferaatiovalmiuksia. Perinnölliset *STAT3*-geeniä aktivoivat ituratamutaatiot aiheuttavat yleistynyttä autoimmuniteettia, kun taas geenin proteiinin toimintaa haittaavat

mutaatiot johtavat hyper-IgE- eli Jobin oireyhtymään (26).

LGL-leukemia on harvinainen, krooninen veritauti, joka vaatii hoitoa lähinnä aiheuttaessaan nivelreumaa tai oireisia autoimmuunisytopenioita. LGL-leukemian yhteydessä aktivoivat *STAT3*-mutaatiot ovat yleisiä (40 %:lla potilaista) ja liittyvät myös potilaiden lisääntyneeseen autoimmuunitaipumukseen, kuten nivelreumaan (27). LGL-leukemian ja autoimmuniteetin yhteydestä on kirjoitettu Aikakauskirjassa vuonna 2016 (28).

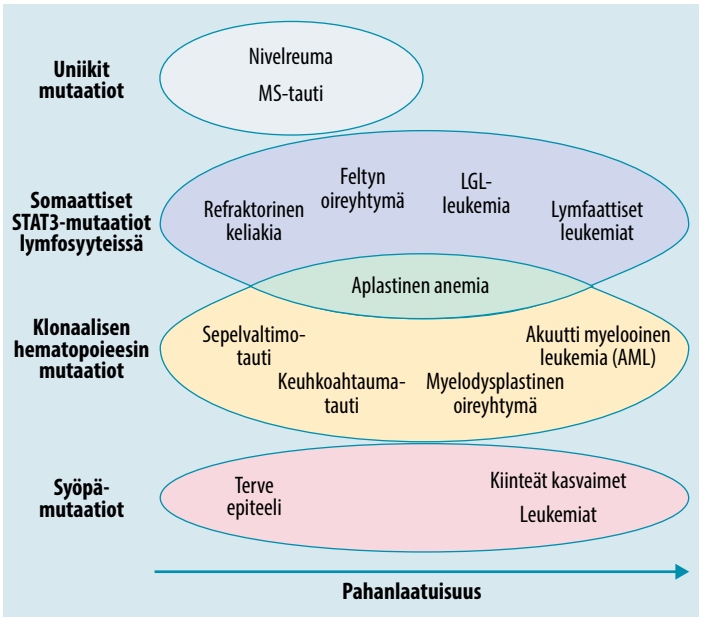
Somaattisten *STAT3*-mutaatioiden on havaittu liittyvän myös autoimmuniteettiin. Aplastista anemiaa sairastavien potilaiden ääreisveren ja refraktorista keliakiaa sairastavien potilaiden ohutsuolen lymfosyyteistä on löydetty aktivoivia *STAT3*-mutaatioita (29,30). Myös nivelreuman harvinaisessa LGL-leukemiaa muistuttavassa alatyypissä, Feltyn oireyhtymässä, esiintyy yleisesti *STAT3*-mutaatioita (31). Nämä kaikki *STAT3*-geenin mutaatiolöydökset on tehty kypsistä lymfosyyteistä, joten kyseessä on tuskin klonaalisen hematopoieesin kaltainen luuytimen kantasolujen häiriötila.

Autoimmuunisairauksien lisäksi somaattisia *STAT3*-mutaatioita esiintyy myös muissa sairauksissa, esimerkiksi tulehduksellisessa maksasoluadenoomassa ja hematologisissa syövissä kuten diffuusissa B-solulymfoomassa, NK-soluleukemiassa ja perifeerisessä T-solulymfoomassa (32–34).



KUVA 3. JAK-STAT-signalointireitti on keskeinen solunsisäinen mekanismi, joka välittää sekä autoimmuniteettiin että pahanlaatuisiin sairauksiin liittyviä solutason prosesseja. Kun kuvassa esitettyyn sytokiinireseptoriin sitoutuu esimerkiksi tulehdusreaktiota välittävä IL-6-sytokiini, JAK-kinaasi fosforyloi eli aktivoi STAT3-transkriptiotekijän. Aktivoitunut STAT3 siirtyy tumaan, jossa se säätelee monien niin tulehdukseen kuin pahanlaatuiseen kasvuunkin liittyvien geenien luentaa.

IL = interleukiini, JAK = januskinaasi, STAT3 = tulehdusta edistävään signalointikaskadiin liittyvä transkriptiotekijä, TYK2 = tyrosiinikinaasi 2, P = fosforylaatio, Th17 = auttaja-T-solujen alaluokka, Treg = säätelijä-T-solut



KUVA 4. Aktivoivat *STAT3*-mutaatiot ja klonaalisen hematopoieesin mutaatiot yhdistävät syöpätaudit immuunivälitteisiin, tulehduksellisiin sairauksiin. Yksittäisiä somaattisia mutaatioita esiintyy autoimmuunisairauksissa myös ilman suoraa yhteyttä pahanlaatuisen sairauden kehittymiseen. Syövässä somaattisten mutaatioiden merkitys on selvempi, mutta samoja mutaatioita löydetään myös terveistä kudoksista.

Somaattiset, heterotsygoottisina mutaatioina tavattavat *FAS*- ja *KRAS*-mutaatiot ovat toinen esimerkki geenitason mekanismeista, jotka yhdistävät tulehduksellisia sairauksia ja syöpiä. Nämä mutaatiot voivat aiheuttaa autoimmuunilymfoproliferatiivisen oireyhtymän (ALPS) ja liittyvät myös leukemiaan sekä lymfoomaan (33,35–37).

STAT3-, *FAS*- ja *KRAS*-mutaatiot ovat esimerkkejä siitä, kuinka tunnetut syöpämutaatiot voivat säädellä muidenkin kuin pahanlaatuisten sairauksien taustamekanismeja. Opimme niiden kautta jatkuvasti uutta pahan- ja hyvänlaatuisten sairauksien rajapinnasta.

Muut somaattiset mutaatiot autoimmuunisairauksissa

STAT3-, *RAS*- ja *FAS*-geenimutaatiot sekä klonaalinen hematopoieesi osallistuvat useiden immuunivälitteisten, lymfoproliferatiivisten ja pahanlaatuisten sairauksien patogeneesiin (KUVA 4). Näiden tunnettujen mutaatioiden lisäksi autoimmuunisairauspotilailta löydetään muitakin somaattisia mutaatioita.

Vuonna 2017 julkaistussa artikkelissamme raportoimme, että nivelreumapotilaiden suurista T-lymfosyyttiklooneista löytyy useita sekä solujen elinkaarelle että immunologisille toiminnoille välttämättömien geenien somaattisia muutoksia (38). Aineistossamme mikään geenimutaatio ei toistunut useassa potilaassa. Samoilta potilailta löydettiin myös klonaalisen hematopoieesin mutaatioita, joiden merkitys taudin taustatekijänä on vielä epäselvä (39). Myös MS-tautia sairastavien potilaiden perifeerisistä lymfosyyteistä löytyi hyvin samankaltaisia mutaatioita (40).

Nämä löydökset edustavat uudenlaista lähestymistapaa autoimmuunisairauksien syntymekanismien tutkimuksessa. Somaattisten mutaatioiden ajatellaan muuttavan valkosolujen toimintaa ja immuunijärjestelmän tasapainoa muuttamalla solujen proliferaatioon ja kloonien säilymiseen liittyviä ominaisuuksia, mutta nykytiedon valossa nämä mutaatiot eivät ainakaan suoraan johda pahanlaatuiseen sairauteen. Mutaatioiden merkitys autoimmuniteetin puhkeamisessa ja säätelyssä on vielä pitkälti avoin, mutta hypoteettisesti mutaatioiden voidaan

ajatella muokkaavan joko solujen ilmiasua tai klonaalisuutta tavalla, joka tukee jo aiemmin taustalla vaikuttanutta autoimmuniteettitaipumusta.

Lopuksi

Somaattiset mutaatiot ovat väistämätön osa vanhenemista. Osalla näistä mutaatioista voi olla kliinistäkin merkitystä, esimerkiksi veren kantasolujen mutaatioilla verisyöpä- ja sepelvaltimotautiriskiä lisäävinä tekijöinä. Toistaiseksi on kuitenkin epäselvää, miten tulisi seurata potilaita, joilla on sairauksille altistavia somaattisia mutaatioita. Tulisiko heidät ottaa tehostettuun seurantaan? Tarvitsevatko he esimerkiksi tehostettua sepelvaltimotaudin ehkäisyä? Yhdysvalloissa osa klinikoista on jo perustanut klonaaliseen hematopoieesiin erikoistuneita vastaanottoja potilaiden informointia, seurantaa ja sydän- ja verisuonitautien ehkäisyä varten.

Tulevien vuosien aikana selvinnee, miten somaattiset mutaatiot säätelevät kehomme toimintoja myös syöpäbiologian ulkopuolella. Oppinemme, miten somaattiset geenimuutokset osallistuvat kroonisen tulehduksen säätelyyn, ja kenties somaattisten mutaatioiden avulla voidaan tulevina vuosina kohdentaa muidenkin kuin syöpätautien yksilöllistettyä hoitoa. ■

TIINA KELKKA, FT, dosentti
PAULA SAVOLA, LT
Hematologinen tutkimusyksikkö, translationaalisen immunologian tutkimusohjelma, Helsingin yliopisto

SATU MUSTJOKI, LT, professori
Hematologinen tutkimusyksikkö, translationaalisen immunologian tutkimusohjelma ja kliinisen kemian ja hematologian osasto, Helsingin yliopisto ja HUS Syöpäkeskus

SIDONNAISUUDET
Tiina Kelkka: Ei sidonnaisuuksia
Paula Savola: Apuraha (Suomen lääketieteen säätiö)
Satu Mustjoki: Apuraha (Novartis, Pfizer, Orion, Bristol-Myers Squibb), luento-/asiantuntijapalkkio (Bristol Myers Squibb, Novartis)

VASTUUTOIMITTAJA
Seppo Meri

SUMMARY
Somatic mutations in health and disease
Somatic i.e. acquired mutations cause cancer. Additionally, somatic mutations accumulate in our cells as part of normal ageing. With clonal hematopoiesis, we refer to a phenomenon in which somatic mutations in genes associated with blood cancer (myelodysplastic syndrome, acute myeloid leukemia) accumulate in healthy blood cells. Clonal hematopoiesis is a part of our normal ageing. In addition to malignant disease, it has been shown to associate with increased risk of cardiovascular disease and mortality. Similarly, healthy epithelial cells harbor a surprisingly large amount of cancer-associated mutations. The identification of somatic mutations in healthy tissues has raised a question about both the similarities and differences between normal ageing and malignant disease. The following years will yield additional information clarifying the role of somatic mutations in chronic inflammation and other diseases.

KIRJALLISUUTTA

1. Blokzijl F, de Ligt J, Jager M, ym. Tissue-specific mutation accumulation in human adult stem cells during life. Nature 2016; 538:260–4.
2. Milholland B, Dong X, Zhang L, ym. Differences between germline and somatic mutation rates in humans and mice. Nat Commun 2017;8:15183.
3. Enge M, Arda HE, Mignardi M, ym. Single-cell analysis of human pancreas reveals transcriptional signatures of aging and somatic mutation patterns. Cell 2017;171: 321–30.
4. Franco I, Johansson A, Olsson K, ym. Somatic mutagenesis in satellite cells associates with human skeletal muscle aging. Nat Commun 2018;9:800.
5. Abyzov A, Tomasini L, Zhou B, ym. One thousand somatic SNVs per skin fibroblast cell set baseline of mosaic mutational load with patterns that suggest proliferative origin. Genome Res 2017;27:512–23.
6. Martincorena I, Roshan A, Gerstung M, ym. High burden and pervasive positive selection of somatic mutations in normal human skin. Science 2015;348:880–6.
7. Bae T, Tomasini L, Mariani J, ym. Different mutational rates and mechanisms in human cells at pregastrulation and neurogenesis. Science 2018;359:550–5.
8. Yokoyama A, Kakiuchi N, Yoshizato T, ym. Age-related remodelling of oesophageal epithelia by mutated cancer drivers. Nature 2019;565:312–7.
9. Martincorena I, Fowler JC, Wabik A, ym. Somatic mutant clones colonize the human esophagus with age. Science 2018; 362:911–7.
10. Young AL, Challen GA, Birmann BM, ym. Clonal haematopoiesis harbouring AML-associated mutations is ubiquitous in healthy adults. Nat Commun 2016;7:1–7.
11. Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, ym. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. N Engl J Med 2014;371:2488–98.
12. Busque L, Buscarlet M, Mollica L, ym. Concise review: age-related clonal hematopoiesis: stem cells tempting the devil. Stem Cells 2018;36:1287–94.
13. Zink F, Stacey SN, Norddahl GL, ym. Clonal hematopoiesis, with and without candidate driver mutations, is common in the elderly. Blood 2017;130:742–52.
14. Genovese G, Kähler AK, Handsaker RE, ym. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. N Engl J Med 2014;371:2477–87.
15. Abelson S, Collord G, Ng SWK, ym. Prediction of acute myeloid leukaemia risk in healthy individuals. Nature 2018;559: 400–4.
16. Bowman RL, Busque L, Levine RL. Clonal hematopoiesis and evolution to hematopoietic malignancies. Cell Stem Cell 2018; 22:157–70.
17. Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, ym. Clonal hematopoiesis and risk of atherosclerotic cardiovascular disease. N Engl J Med 2017;377:111–21.
18. Desai P, Mencia-Trinchant N, Savenkov O, ym. Somatic mutations precede acute myeloid leukemia years before diagnosis. Nat Med 2018;24:1015–23.
19. Yoshizato T, Dumitriu B, Hosokawa K, ym. Somatic mutations and clonal hematopoiesis in aplastic anemia. N Engl J Med 2015;373:35–47.
20. Ogawa S. Clonal hematopoiesis in acquired aplastic anemia. Blood 2016;128:337–47.
21. 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.
22. Fuster JJ, MacLauchlan S, Zuriaga MA, ym. Clonal hematopoiesis associated with TET2 deficiency accelerates atherosclerosis development in mice. Science 2017;355:842–7.
23. Nikolaev SI, Vetiska S, Bonilla X, ym. Somatic activating KRAS mutations in arteriovenous malformations of the brain. N Engl J Med 2018;378:250–61.
24. Limaye N, Wouters V, Uebelhoer M, ym. Somatic mutations in angiopoietin receptor gene TEK cause solitary and multiple sporadic venous malformations. Nat Genet 2009;41:118–24.
25. Anglesio MS, Papadopoulos N, Ayhan A, ym. Cancer-associated mutations in endometriosis without cancer. N Engl J Med 2017;376:1835–48.
26. Flanagan SE, Haapaniemi E, Russell MA, ym. Activating germline mutations in STAT3 cause early-onset multi-organ autoimmune disease. Nat Genet 2014;46: 812–4.
27. Koskela HLM, Eldfors S, Ellonen P, ym. Somatic STAT3 mutations in large granular lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2012;366:1905–13.
28. Savola P, Rajala H, Mustjoki S. LGL-leukemia ja autoimmuniteetti – autoimmuunisairauden ja syövän rajapinta hämärtyy. Duodecim 2016;132:1328–35.
29. Jerez A, Clemente MJ, Makishima H, ym. STAT3 mutations indicate the presence of subclinical T-cell clones in a subset of aplastic anemia and myelodysplastic syndrome patients. Blood 2013;122: 2453–9.
30. Ettersperger J, Montcuquet N, Malamut G, ym. Interleukin-15-dependent T-cell-like innate intraepithelial lymphocytes develop in the intestine and transform into lymphomas in celiac disease. Immunity 2016;45:610–25.
31. Savola P, Brück O, Olson T, ym. Somatic STAT3 mutations in Felty syndrome: an implication for a common pathogenesis with large granular lymphocyte leukemia. Haematologica 2018;103:304–12.
32. Pilati C, Amessou M, Bihl MP, ym. Somatic mutations activating STAT3 in human inflammatory hepatocellular adenomas. J Exp Med 2011;208:1359–66.
33. Dufva O, Kankainen M, Kelkka T, ym. Aggressive natural killer-cell leukemia mutational landscape and drug profiling highlight JAK-STAT signaling as therapeutic target. Nat Commun 2018;9:1567.
34. Rajala HLM, Porkka K, Maciejewski JP, ym. Uncovering the pathogenesis of large granular lymphocytic leukemia-novel STAT3 and STAT5b mutations. Ann Med 2014;46:114–22.
35. Holzelova E, Vonarbourg C, Stolzenberg M-C, ym. Autoimmune lymphoproliferative syndrome with somatic Fas mutations. N Engl J Med 2004;351:1409–18.
36. Niemelä JE, Lu L, Fleisher TA, ym. Somatic KRAS mutations associated with a human nonmalignant syndrome of autoimmunity and abnormal leukocyte homeostasis. Blood 2011;117:2883–6.
37. Kataoka K, Nagata Y, Kitanaka A, ym. Integrated molecular analysis of adult T cell leukemia/lymphoma. Nat Genet 2015;47: 1304–15.
38. Savola P, Kelkka T, Rajala HL, ym. Somatic mutations in clonally expanded cytotoxic T lymphocytes in patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis. Nat Commun 2017;8:15869.
39. Savola P, Lundgren S, Keränen MAI, ym. Clonal hematopoiesis in patients with rheumatoid arthritis. Blood Cancer J 2018; 8:69.
40. Valori M, Jansson L, Kiviharju A, ym. A novel class of somatic mutations in blood detected preferentially in CD8+ cells. Clin Immunol 2017;175:75–81.