

Clonal hematopoiesis is associated with distinct rheumatoid arthritis phenotypes

Emil Hiitola¹⁻³, Juuso Korhonen^{1,2}, Heidi Kokkonen⁴, Jukka Koskela⁵, Matti Kankainen¹⁻³, Milla Alakuijala^{1,2}, Aoxing Liu⁵⁻⁹, Sofie Lundgren¹⁻³, Paavo Häppölä⁵, Henrikki Almusa⁵, Pekka Ellonen⁵, Paula Savola^{1,2,10}, Tiina Kelkka^{1,2}, Marjatta Leirisalo-Repo¹¹, Riitta Koivuniemi¹¹, Ritva Peltomaa¹¹, Laura Pirilä¹², Pia Isomäki^{13,14}, Markku Kauppi^{15,16}, Oili Kaipainen-Seppänen¹⁷, Inna Starskaia^{18,19}, Anniina T. Virtanen^{14,20}, Riitta Lahesmaa^{18,19,21}, Olli Silvennoinen^{14,20,22}, FinnGen, Giulio Genovese²³⁻²⁵, Andrea Ganna⁵, Solbritt Rantapää-Dahlqvist⁴, Satu Mustjoki^{1-3,*}, Mikko Myllymäki^{1-3,*}

Sci Adv, julkaistu verkossa 30.4.2025.

Verisolujen geneettiset muutokset yleisiä nivelereumassa

Verisolujen hankinnaisten mutaatioiden tiedetään lisäävän tulehdussairauksien kuten sepelvaltimotaudin riskiä, mutta niiden yleisyyttä ja kliinistä merkitystä nivelereumassa ei tunneta. Uusi tutkimus osoittaa, että DNA-muutokset verisoluissa ovat yleisempiä nivelereumapotilaila kuin terveillä ja että ne ovat yhteydessä nivelereuman taudinkuvaan. Löydös voi avata uusia tutkimuslinjoja nivelereuman ja muiden ikään liittyvien tulehdussairauksien yksilöllistetyn hoidon kehittämiseksi.

Merkitykseltään epäselvällä klonaalaisella hematopoiesilla (clonal hematopoiesis of indeterminate potential, CHIP) tarkoitetaan tilannetta, jossa pahanlaatuisissa verisairauksissa todettavia geenimutaatioita havaitaan henkilöillä, joilla ei ole kliinisiä merkkejä verisairauksista. CHIP-mutaatioita kertyy veren soluihin ikääntyessä, ja niiden yleisyys yli 60-vuotiaassa väestössä on yli 10 %. Vaikka nivelereumaa sairastaa jopa 1 % aikuisväestöstä ja myös sen ilmaantuvuus lisääntyy iän myötä, ei CHIP:n roolia ole aiemmin tutkittu laajoissa nivelereuma-aineistoissa.

Tutkimus osoitti CHIP:n yleiseksi nivelereumaa sairastavilla osallistujilla yli kymmenen tuhannen tutkittavan FINRISKI-aineistossa ja yli puoli miljoonaa suomalaista kattavassa FinnGen-aineistossa. Lisäksi pohjoismaisessa potilasaineistossa osoitettiin, että eri geenien hankinnaista mutaatioita esiintyy vaihtelevasti

nivelereuman eri alaryhmissä ennen lääkityksen aloitusta otetuissa verinäytteissä ja että mutaatiot lisäävät erityisesti seropositiivisen nivelereuman tulehdusaktiivisuutta. *TET2*-geenin mutaatiot olivat yleisempiä seronegatiivisessa nivelereumassa, mikä on linjassa tunnetun *TET2*-mutaatioiden myelooisia soluja (kuten monosyytit, makrofagit, neutrofiilit) aktivoivan vaikutuksen kanssa. Lisäksi CHIP liittyi nivelereumapotilaiden lyhyempään elinaikaan FinnGen-aineistossa.

Vaikka ikääntymiseen liittyvät geneettiset muutokset luuytimessä ovat väestössä yleisiä, vasta viime vuosina on saatu uutta tietoa niiden vaikutuksista yleisten kansansairauksien riskiin ja kehitykseen. CHIP-mutaatioita kantavien solujen toiminnan estäminen lääkkeellisesti voi tulevaisuudessa osoittautua ikääntymiseen liittyvien tulehdussairauksien yksilöllistetyn hoidon kulmakiveksi. Hankinnaisia DNA-muutoksia ilmaantuu ikääntyessä myös muihin elimiin, ja ymmärrys niiden vaikutuksista sairauksien puhkeamiseen voi mahdollistaa laadukkaita elinvuosia lisäävien hoitomuotojen kehityksen tulevaisuudessa. ■

¹Hematologinen tutkimusyksikkö, Helsingin yliopisto ja HUS Syöpäkeskus; ²Translationaalisen immunologian tutkimusohjelma, Helsingin yliopisto; ³iCAN Digitaalisen yksilöllistetyn syöpälääketieteen lippulaivahanke, Helsinki; ⁴Department of Public Health and Clinical Medicine/Rheumatology, Umeå University, Sweden; ⁵Suomen molekyyllilääketieteen instituut-

ti (FIMM), Helsingin yliopisto; ⁶Analytic and Translational Genetics Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, USA; ⁷Center for Genomic Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, USA; ⁸Program in Medical and Population Genetics, Broad Institute of MIT and Harvard, Cambridge, USA; ⁹Stanley Center for Psychiatric Research, Broad Institute of MIT and Harvard, Cambridge, USA; ¹⁰Kliinisen kemian ja hematologian osasto, HUS Diagnostiikkakeskus, HUS ja Helsingin yliopisto; ¹¹Tulehduskeskus, reumatologian yksikkö, HUS, Helsinki; ¹²Reumatologian ja kliinisen immunologian yksikkö, Turun yliopistollinen keskussairaala ja Turun yliopisto; ¹³Reumasairauksien yksikkö, Tampereen yliopistollinen sairaala; ¹⁴Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta, Tampereen yliopisto; ¹⁵Päijät-Hämeen keskussairaala, Lahti; ¹⁶Clinicum, Lääketieteen tiedekunta, Helsingin yliopisto; ¹⁷Kuopion yliopistollinen sairaala, Kuopio; ¹⁸Turku Bioscience Centre, Turun yliopisto ja Åbo Akademi; ¹⁹InFLAMES lippulaivahanke, Turun yliopisto; ²⁰Bioteknikan instituutti, Elämäntieteiden instituutti (HiLIFE), Helsingin yliopisto; ²¹Biolääketieteen laitos, Turun yliopisto; ²²FIMLAB Laboratorio, Tampere; ²³Program in Medical and Population Genetics, Broad Institute of MIT and Harvard, Cambridge, USA; ²⁴Stanley Center, Broad Institute of Harvard and MIT, Cambridge, USA; ²⁵Department of Genetics, Harvard Medical School, Boston, USA

*samanarvoinen osuus