

A meghatározatlan jelentőségű klonális hematopoesis (CHIP) kardiovaszkuláris vonatkozásai

Belgyógyászat kötelező szinten tartó tanfolyam
Pécs, 2024. október 10-12.
Alizadeh Hussain

Bevezetés

A szív- és érrendszeri betegségek (CVD) a megbetegedések és halálozások vezető okai a világon.

Köztudott, hogy a gyulladás fontos oka a CVD kialakulásának.

A krónikus gyulladásos állapot, amely az életkor előrehaladtával emelkedett keringő gyulladásos markerek, például az IL-6 és a CRP jelenlétével jár együtt, részben magyarázza a CVD kialakulásának életkorral növekvő kockázatát.

Az **idősebb** életkorhoz a meghatározatlan jelentőségű klonális hematopoiesis (CHIP) **növekvő incidenciája** is társul.

A legújabb tanulmányok arra utalnak, hogy a CHIP **összekötő** szerepet játszhat a **gyulladás**, az **öregedés** és a **CVD** között.

Bevezetés

A CHIP tág értelemben a hematopoetikus őssejtek klonális expanziója; definiálásához a következő **3 kritérium** teljesülése szükséges:

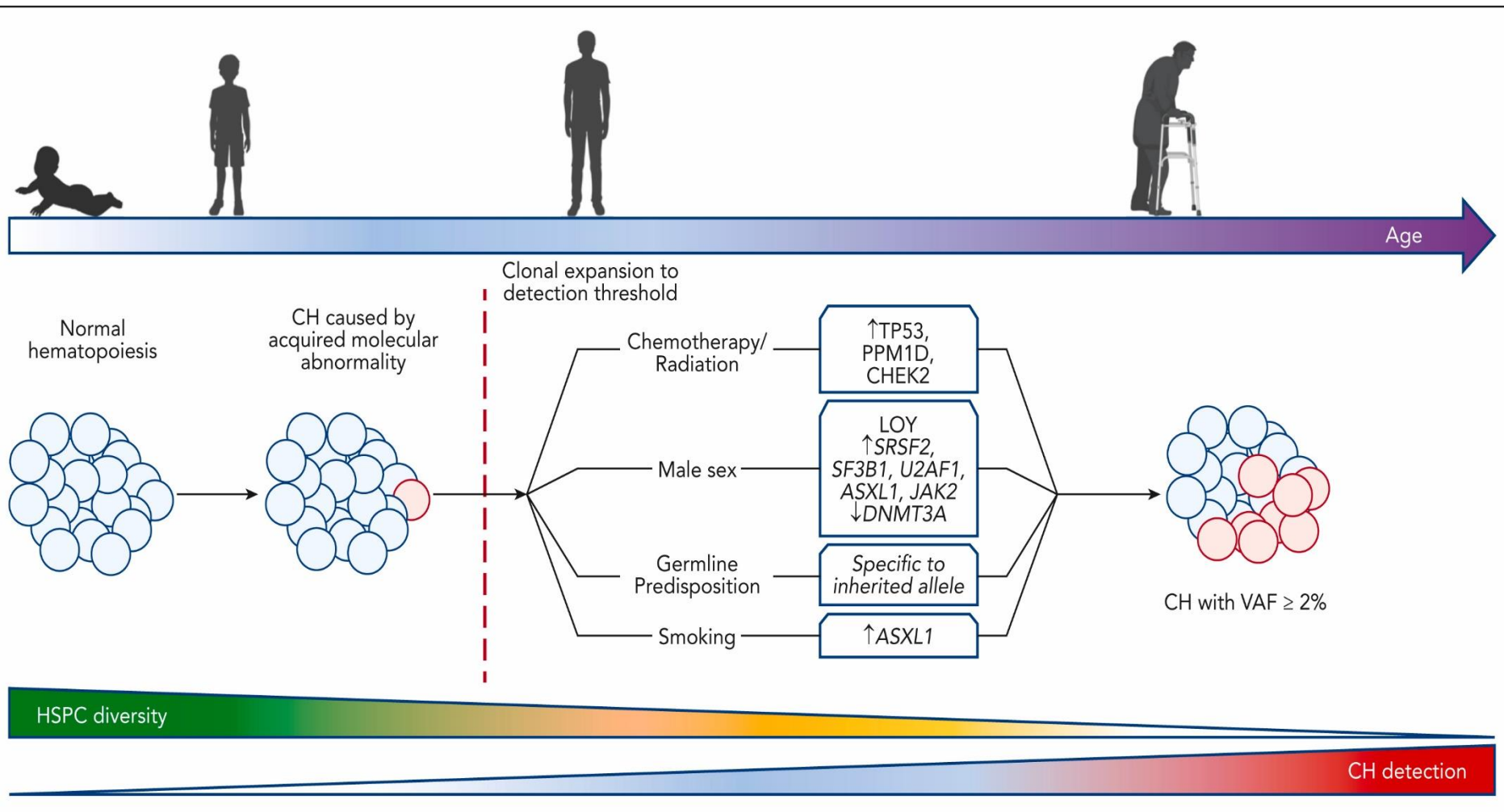
- szomatikus mutációk** jelenléte a hematológiai malignus betegségekben részt vevő génekben,
- morfológiai változások hiánya** a vérsejtekben
- hematológiai malignus betegségekre vagy más klonális vérképzőszervi rendellenességre utaló jelek **hiánya**.

Kezdetben a **2%**-nál nagyobb variáns allél frekvencia (VAF) tekintették a CHIP kritériumának, de a genetikai elemzés fejlődésével a 2%-nál kisebb gyakoriságok klinikailag is relevánsnak bizonyultak.

A szomatikus mutációk az életkor előrehaladtával felhalmozódnak, és azok, amelyek túlélési előnyt jelentenek a sejtekben, tovább terjednek, és specifikus klónt képeznek, felhalmozódnak a perifériás vérben (vagyis a klonális vérképzésben, klonális hematopoiesis=CH).

A szomatikus mutáció következtében kialakuló, életkorral összefüggő klonális hematopoiesist (CH) kb. 25 évvel ezelőtt írták le először az X kromoszóma inaktivációs mintázatainak tanulmányozásával, de a szekvenálás terén elért közelmúltbeli előrelépések lehetővé tették a genetikai mutációk elemzését nagyobb populáció-alapú vizsgálatokban.

A CH genotípusok kontextusfüggő expanziója



Számos bizonyíték arra utal, hogy a CH-t okozó molekuláris rendellenességek már az élet korai szakaszában kialakulnak. A CH előfordulása ritka az 50 év alatti egyéneknél, de az életkor előrehaladtával nő a CH kimutatásának valószínűsége, ami a HSPC diverzitásának csökkenésével magyarázható. A **férfi** nem, a **csírvonalban** fellelhető **örökletes hajlam**, a **szisztémás gyulladás**, a **kemoterápiás** vagy **sugárkezelésnek való kitétség**, valamint a **dohányzás** mind hozzájárulhat a különböző CH genotípusok megjelenéséhez.

Bevezetés

Ahogy öregszünk, egyre több genetikai mutáció fordul elő sejtjeinkben, olyan változásokat okozva, melyek nem voltak jelen a csíravonalunk DNS-ében. Ezt a jelenséget **szomatikus mozaicizmus**nak nevezik.

A fokozott túlélési előnyökkel rendelkező sejtek proliferációja és dominánssá válása révén alakul ki a klonális hematopoiesis (CH).

CH egy **pre malignus** állapot; a CH-ban kimutatott szomatikus mutációk a hematológiai malignus betegségek kiváltó mutációi, a CH jelenléte növeli a malignus hematológiai betegségek kialakulásának kockázatát.

A hematopoietikus őssejtek és progenitorsejtek klonális expanzióját előidéző szomatikus mutációk megváltoztathatják a terminálisan differenciált vérsejtek működését, elősegítve a **gyulladásos citokinek emelkedett** szintjének felszabadulását.

Ezen citokinek hozzájárulhatnak a gyulladásos rendellenességek kialakulásának széles skálájához, amelyek gyakorisága az életkorral növekszik.

CH patofiziológiája

Ahogy öregszünk, a genetikai mutációk mindenütt felhalmozódnak a testünk sejtjeiben, a hematopoetikus őssejtek pedig hajlamosabbak a mutációkra.

Ezek a mutációk gyakran csak minimálisan befolyásolják a **fenotípust**, mivel **nem** gyakorolnak hatást a sejt fő funkcióira vagy az életképességre.

Egyes mutációk azonban **fokozott túlélési előnyt** biztosítanak, ami a mutáns klón idővel történő **dominánssá** válásához (pl. CH-hez) vezet. Ezeket a mutációkat **vezetőmutációknak** nevezik, és a **szomatikus mozaicizmus** állapotának kialakulásához vezetnek.

Az életkor a CHIP legfontosabb kockázati tényezője; azonban más környezeti és genetikai kockázati tényezők is felmerültek.

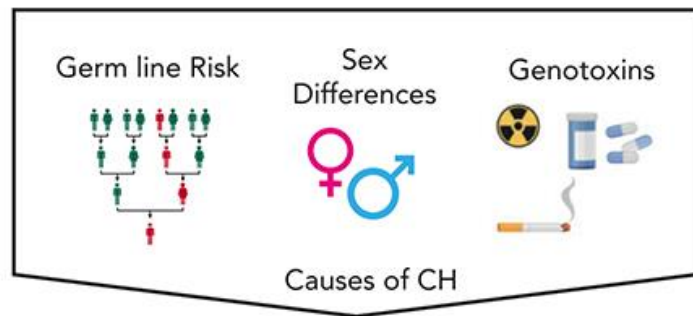
A **dohányzás** és a **korábbi kemoirradiáció** a CHIP fokozott kockázatával jár.

Egyedülálló módon bizonyos kockázati tényezők, mint például a dohányzás és a **HIV**, úgy tűnik, hogy **génspecifikus** módon fokozott mutációs terhet jelentenek, különösen az *ASXL1* gén esetében.

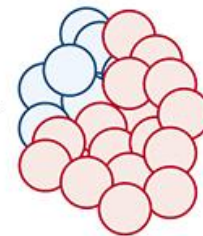
A csíravonal DNS-mutációi befolyásolják a CHIP kialakulásának kockázatát.

Az exom szekvenálási adatok 24 lókuszt azonosítottak, ahol a csíravonal genetikai variációi a CHIP-re való hajlamhoz vezetnek.

Causes and Consequences of Clonal Hematopoiesis (CH)



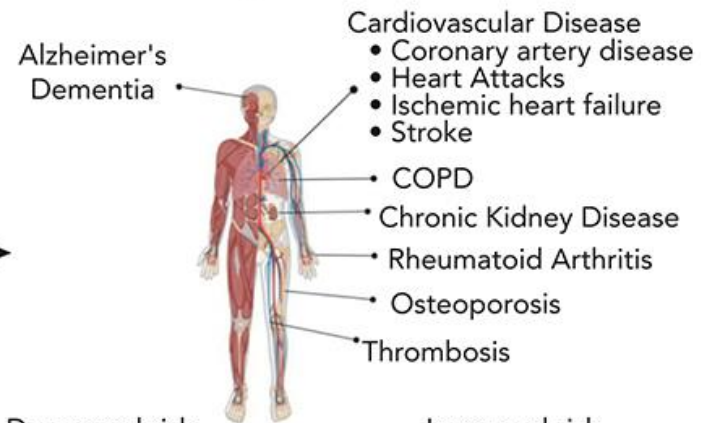
Malignant Outcomes



Myeloid CH
CHIP/CCUS,
M-mCA → MDS, CMML,
AML, ET, PV,
MF, Ph- CML

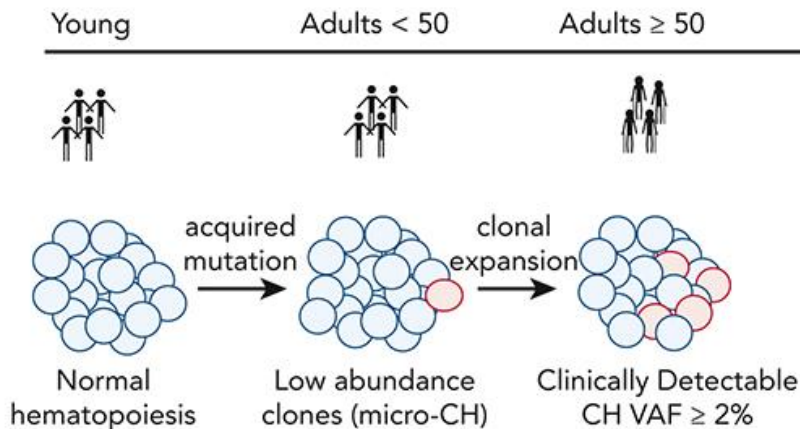
Lymphoid CH
L-CHIP, L-mCA → CLL, SLL,
Lymphomas

Nonmalignant Outcomes



Decreased risk

Increased risk

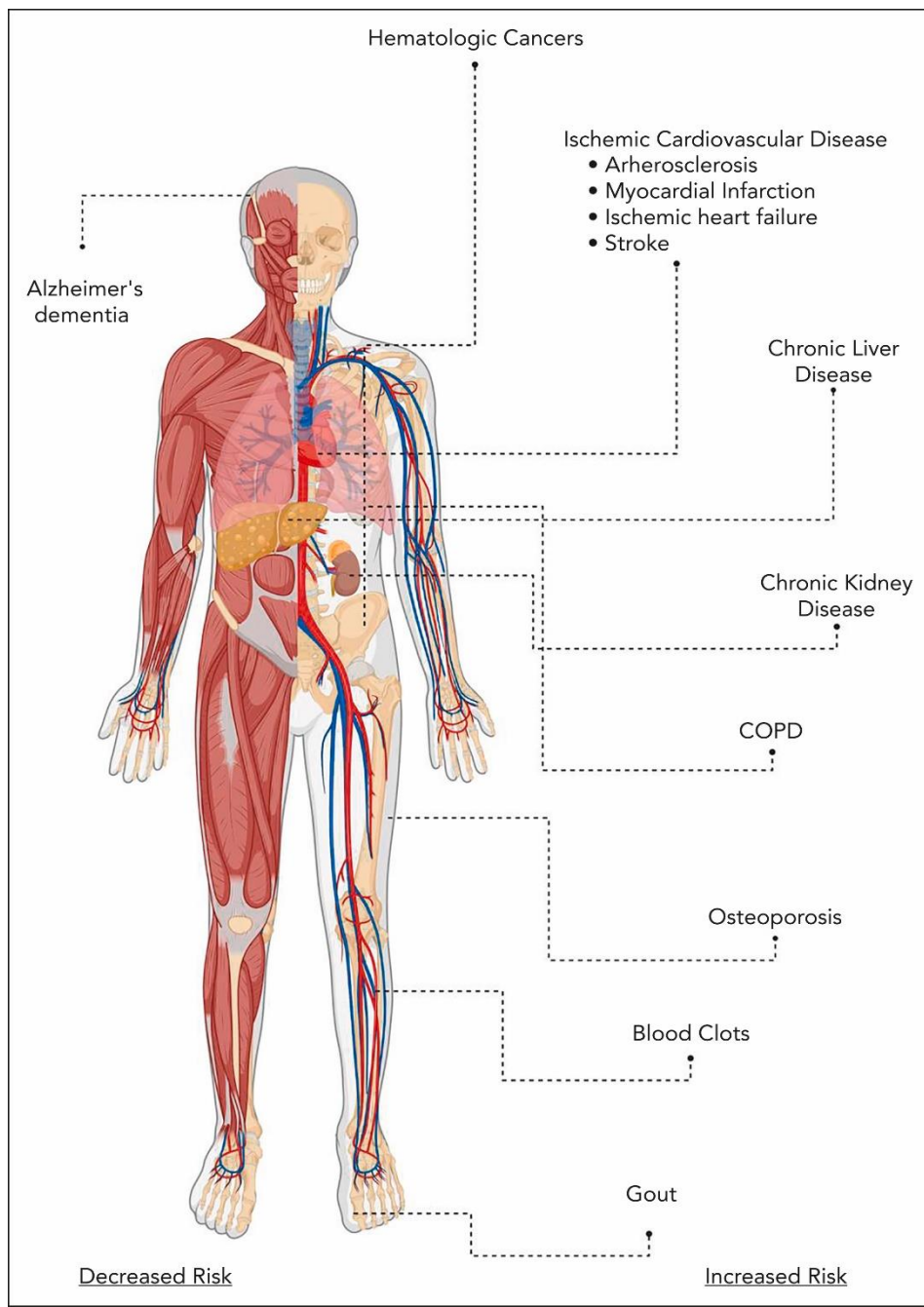


Conclusion: Age, germ line predisposition, sex differences, and exposure to genotoxic stress influence the risk of clonal hematopoiesis and associated malignant and nonmalignant clinical outcomes.

Weeks and Ebert. DOI: 10.1182/*blood*.2023022222

**Blood
Visual
Abstract**

A CH rosszindulatú és nem rosszindulatú következményei



CHIP és kardiovaszkuláris betegség

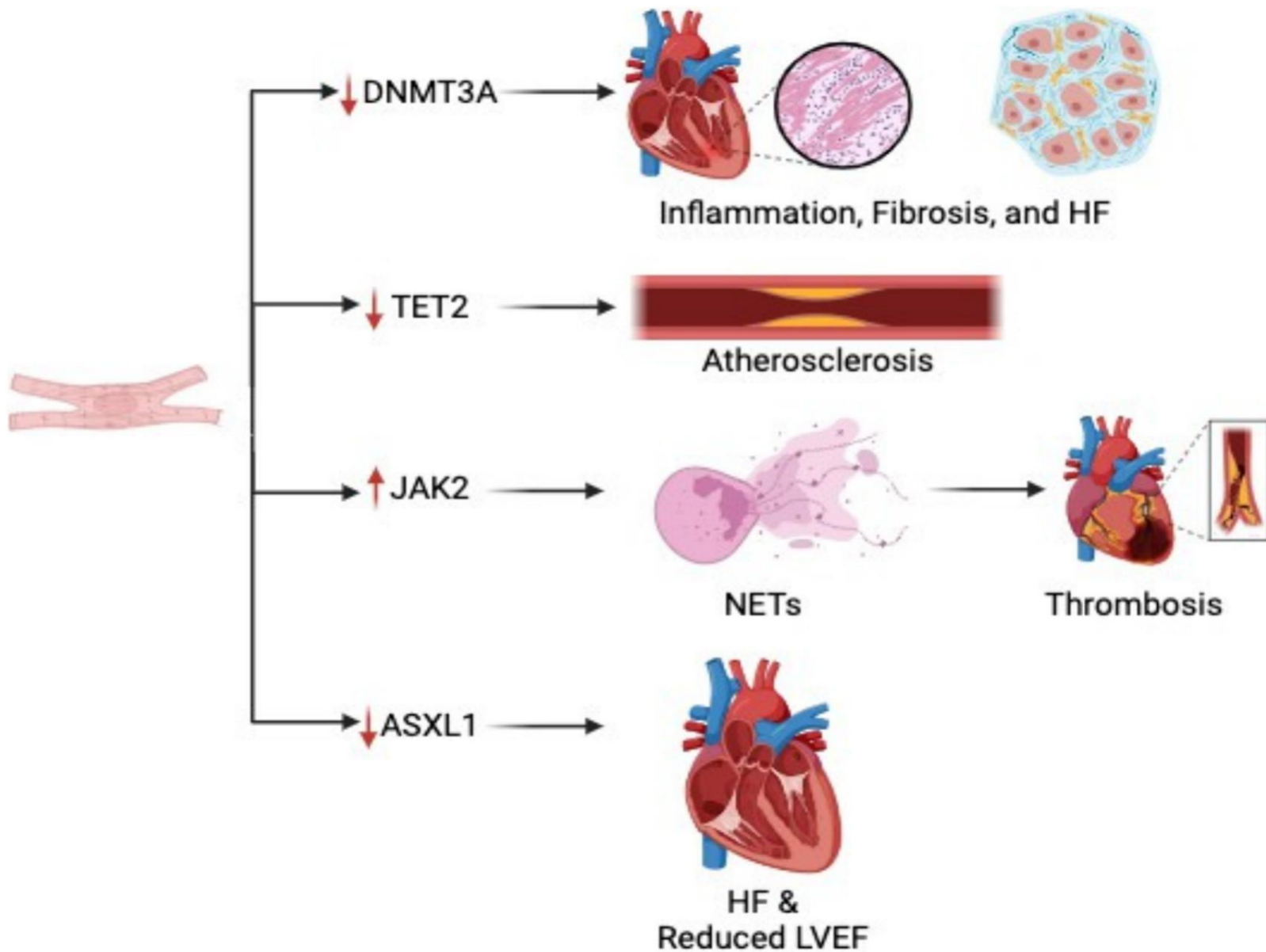
A meghatározatlan jelentőségű klonális hematopoiesis (CHIP) jól tanulmányozott jelenség a hematológiai malignus betegségekben.

A genetikai mintavétel és -elemzés fejlődésével, valamint a nagy kohorsz vizsgálatok alkalmazásával a CHIP-et a közelmúltban összefüggésbe hozták a szív- és érrendszeri betegségekkel, főleg ischaemiás CVD-ben (iCVD).

A CHIP ok-okozati összefüggésben áll az iCVD-vel, a legerősebb összefüggést a **TET2** - és **JAK2** - mutáns CHIP esetében figyelték meg.

Úgy tűnik, hogy a CHIP és a CVD közötti kapcsolat mindkét irányban fennáll. A szív- és érrendszeri betegségek **hagyományos kockázati tényezői** növelik a **CHIP mutációs terhét**, és maga a **CHIP is befolyásolja a CVD előfordulását és prognózisát**. A CHIP döntő szerepet játszhat krónikus gyulladós állapotokban.

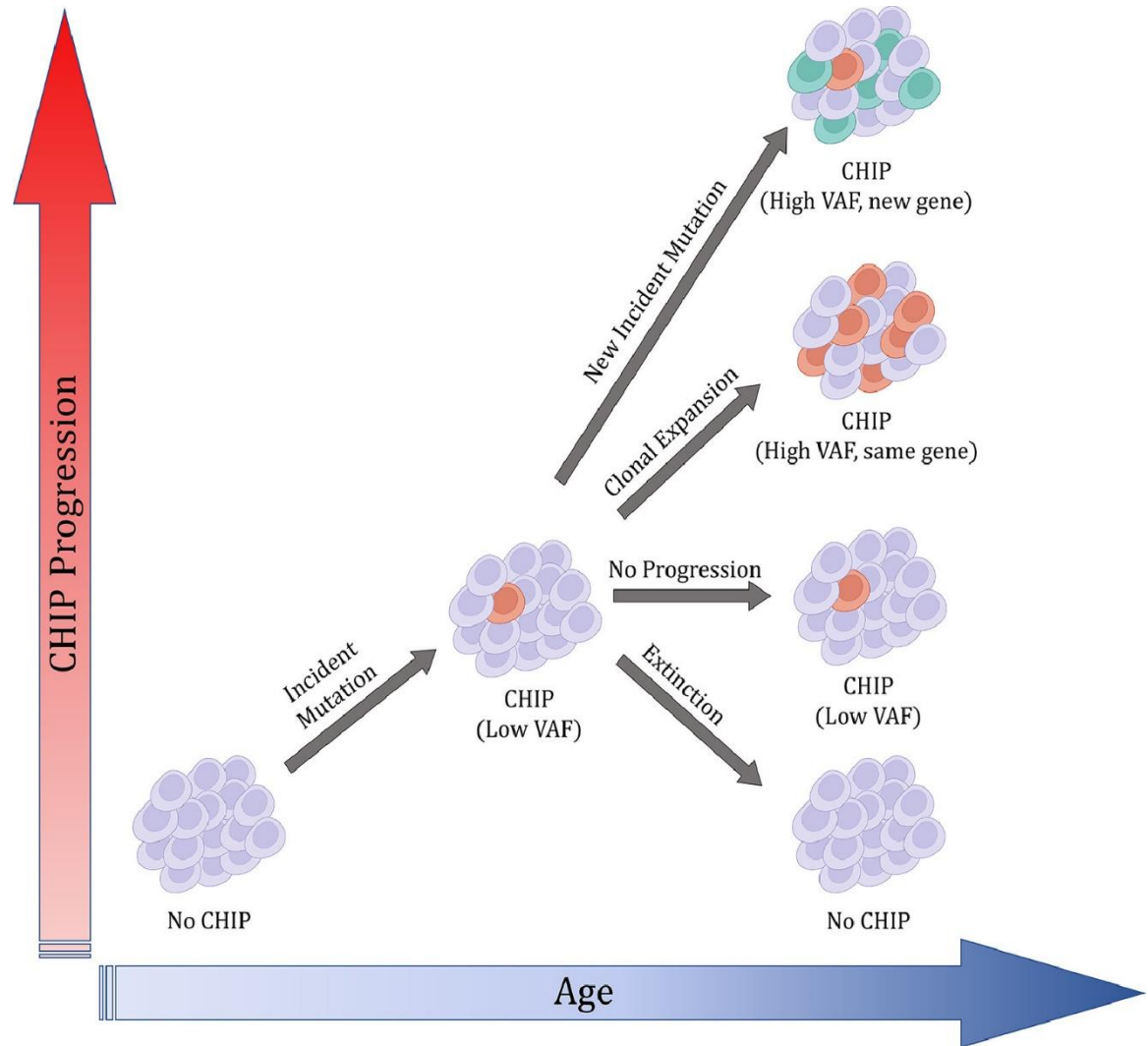
A CHIP-pel összefüggésbe hozott krónikus betegségek kialakulási mechanizmusai



A CHIP kialakulása a hematopoietikus őssejtek mutációja révén és annak lehetséges következményei

Az NGS-al kimutatható CHIP prevalenciája a **70 év feletti** felnőttek esetében **10%**, a **90 év feletti** esetében közel **20%**.

A CHIP a hematológiai malignitások, a koszorúér-betegség (CAD), a (pangásos) szívelégtelenség, a stroke, a COPD, az osteoporózis és ezen okok miatt bekövetkező halálozás fokozott kockázatával jár.



CHIP mechanizmusa és patofiziológiája

A CHIP további fontos kockázati tényezője a **hiperlipidémia**. Az étrendi változtatások, mind rövid, mind hosszú távon, tartós hatással lehetnek a CH kialakulásának kockázatára.

Az apoe -/- hiperkoleszterinémiás egerek esetében - amelyeket rövid ideig tartó nyugati (azaz magas zsírtartalmú) étrenddel tápláltak - a csontvelői arteriolák gyors átalakulását tapasztalták, ami a hematopoietikus őssejtek fokozott proliferációjához vezetett.

Az atherosclerosis során a hematopoiesis tartósan aktiválódik, ami progresszív leukocitózishoz és monocitózishoz vezet. Ez szisztémás és parakrin hatású krónikus gyulladáshoz vezet, ami a vérképző őssejtek szaporodását eredményezi.

A szabályozott hematopoietikus sejtosztódás elvesztése genetikai mutációkhoz és a CHIP fokozott kockázatához vezet, ami arra utal, hogy a CHIP és az atherosclerosis kölcsönösen befolyásolják egymást.

A teljes exomszekvenálási adatok azt mutatják, hogy a CHIP prevalenciája az életkor előrehaladtával növekszik, ritka a 40 év alattiak körében, de kb. 6% a 60-69 éveseknél, 12% a 70-89 éveseknél és 20% 90 év feletti.

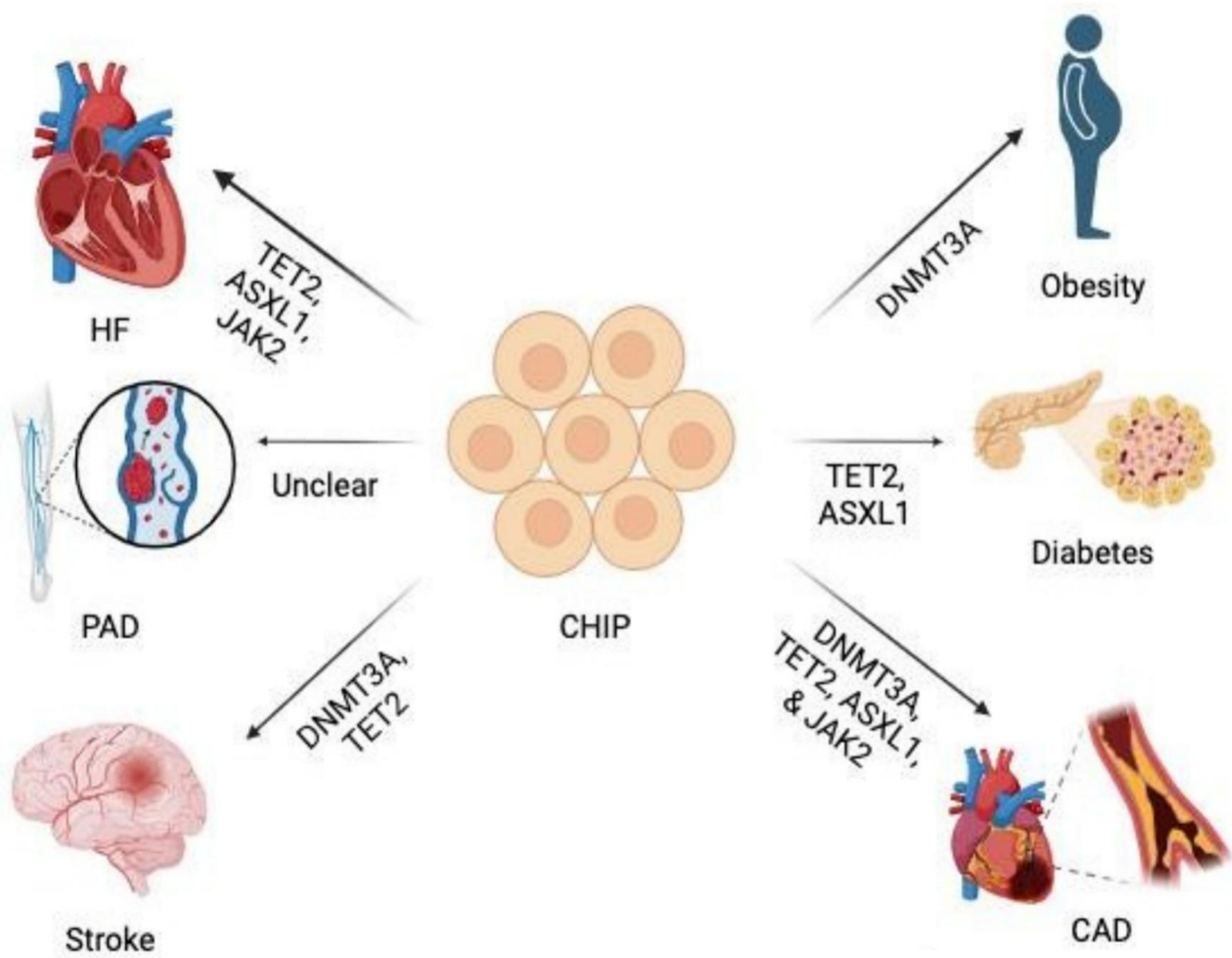
CHIP mechanizmusa és patofiziológiája

A genetikai elemzések azt mutatják, hogy a CHIP-ben a leggyakrabban mutált gének a ***DNMT3A***, a ***TET2***, ***JAK2***, és az ***ASXL1***.

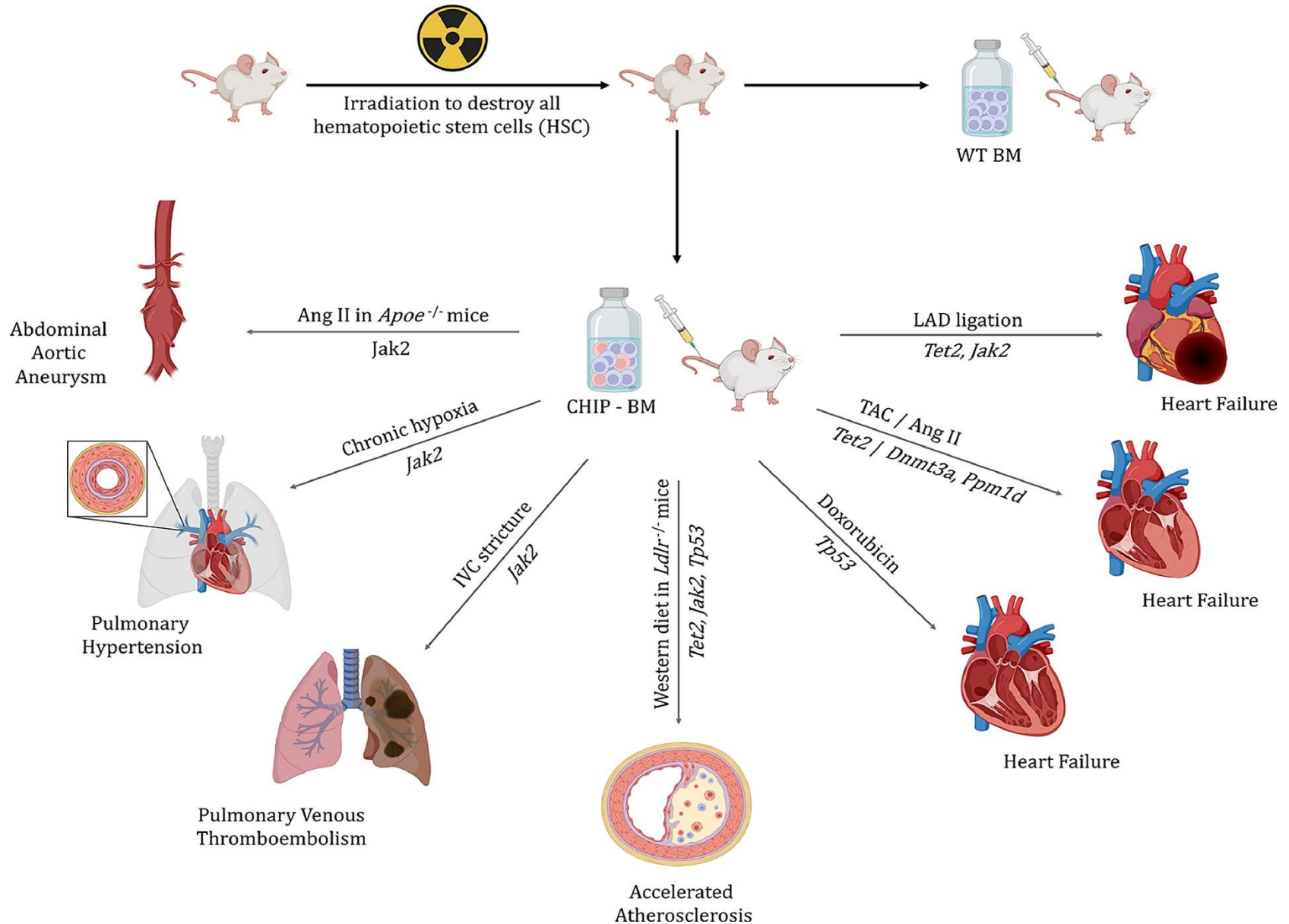
Ezeknek a géneknek a funkciója változó, de a CVD-vel való kapcsolatuk alapvető elve a **citokin felszabadulására** és a **gyulladásos sejtválaszra** gyakorolt hatásuk, amely fokozott gyulladást eredményez.

Számos tanulmány kimutatta a korrelációt e gének mutációi és a CVD között olyan állatmodellek vizsgálatakor, amelyek fontos információkat szolgáltatnak a CHIP és a CVD patofiziológiájának megértéséhez.

A CHIP szisztémás hatásai



CHIP és CVD



CH-hoz kapcsolódó nem malignus betegségek

1. Ischaemiás kardiovaszkuláris betegségek (iCVD),
2. Szívelégtelenség (a CHIP 42%-kal megnövekedett kockázatot jelent a HFpEF kialakulása esetében. Az altípusok közül a CHIP- *TET2* erősen társult a HFpEF-hez),
3. Szívritmuszavarok,
4. Perifériás artériás betegség (a PAD előfordulási kockázatát 58%-ra növelte a CHIP, ha a VAF <10% volt és 100%-ra, ha a VAF >10% volt),
5. Krónikus májbetegség, krónikus vesebetegség, köszvény, krónikus obstruktív tüdőbetegség, csontritkulás,
6. Autoimmun betegségek és krónikus fertőzések, és
7. Alzheimer demencia.

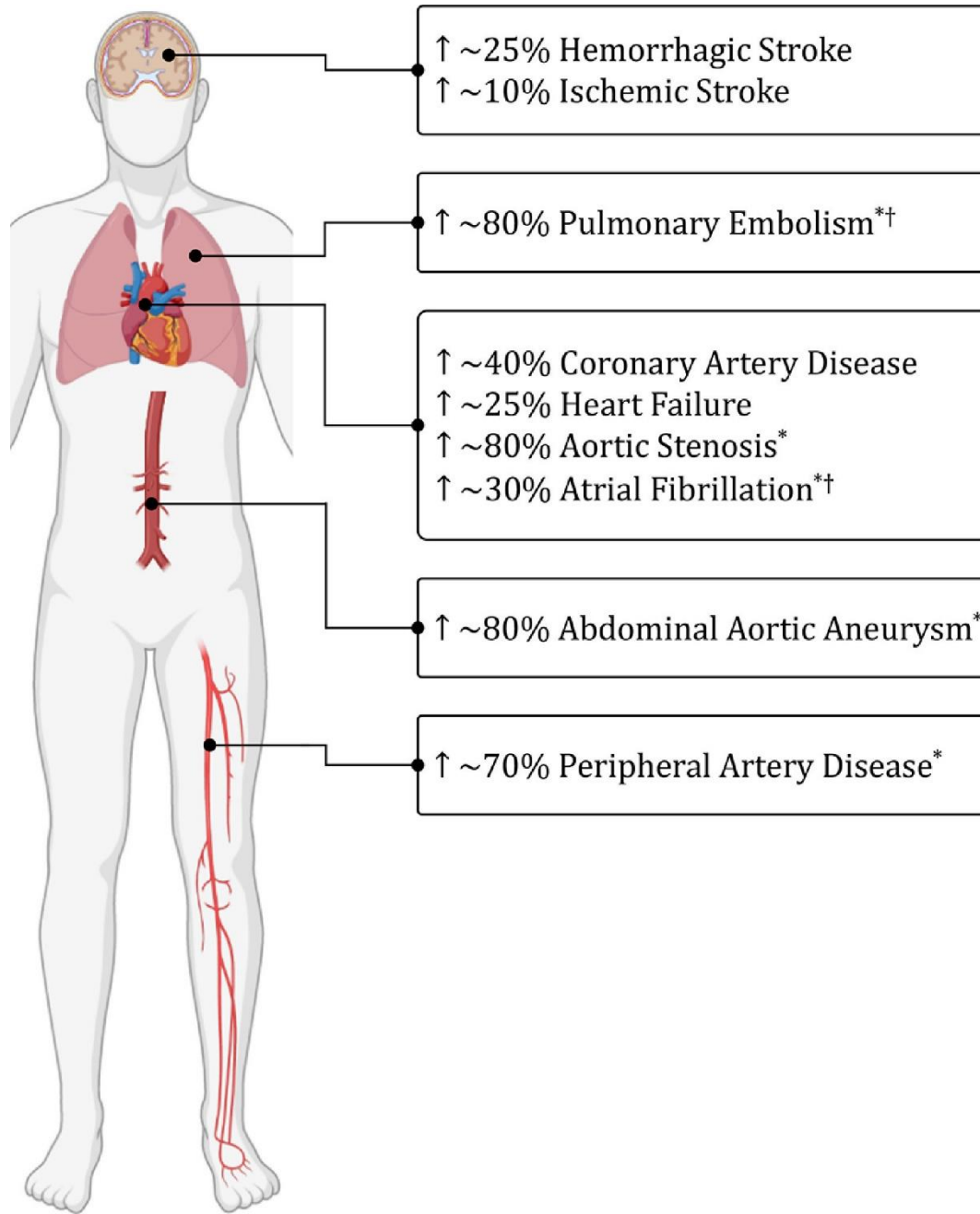
A klón populációjának **mérete** prognosztizálja a nem malignus betegségek kimenetelét, pl. azoknál a személyeknél, akiknél a VAF $\geq 10\%$ volt, nagyobb volt az iCVD kialakulásának valószínűsége.

Az iCVD események incidenciája a klón méretével arányosan nő. A 10%-nál magasabb VAF koszorúérelmeszesedés 12,0-szer magasabb kockázatával jár együtt, mint 2 és 10% közötti VAF esetén.

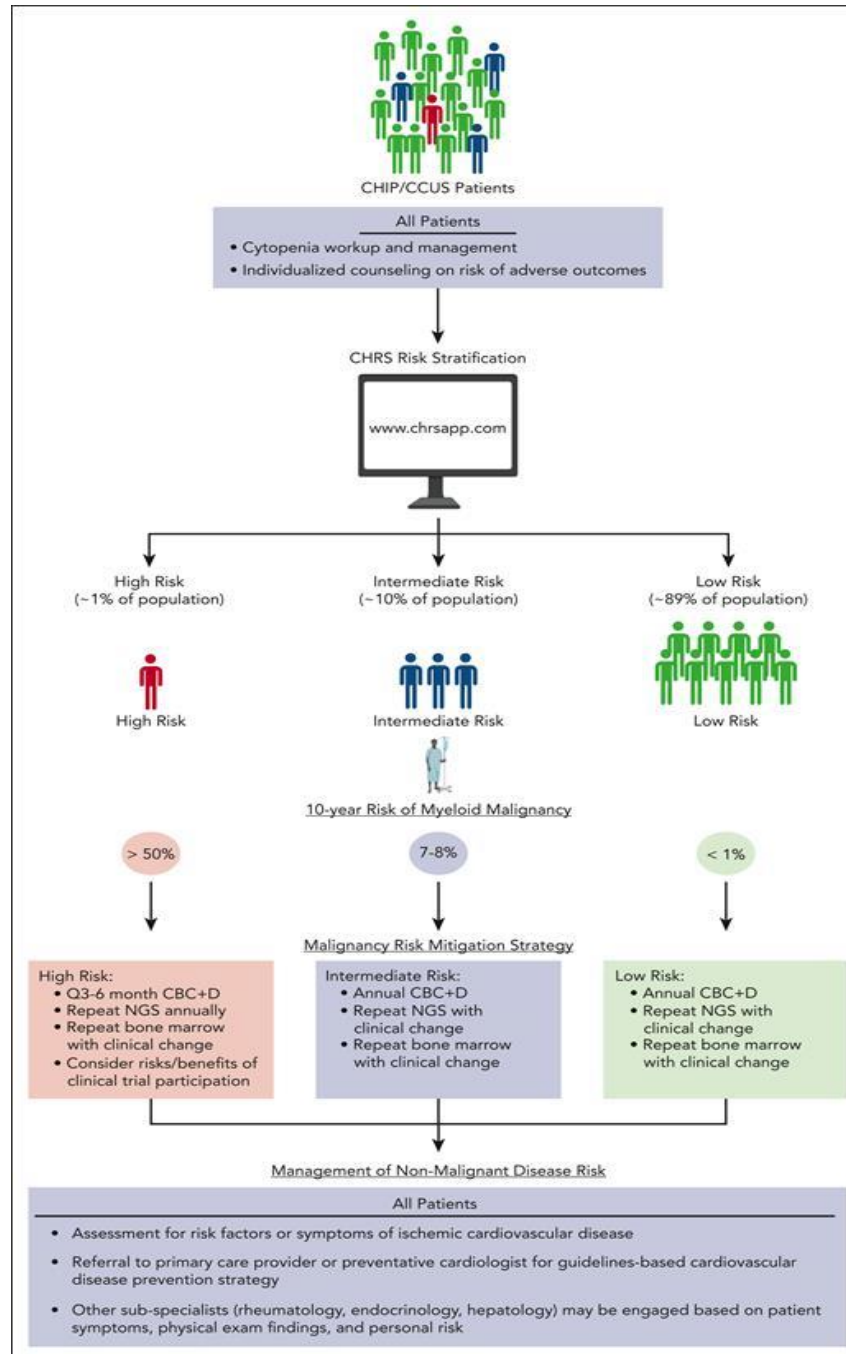
A különböző génmutációk eltérően befolyásolják a kockázatot, pl. *DNMT3A*, *TET2* vagy *ASXL1* mutációi 1,7-2,0-szeresére növelték az iCVD kialakulásának kockázatát, míg a *JAK2* -eredetű CHIP 12,0-szeresére növelte a kockázatot.

Epidemiológiai adatok azt mutatják, hogy a CVD és anyagcsere-betegségekkel ellentétben a neurodegeneratív betegségek kevésbé elterjedtek a myeloid malignus betegségben szenvedő betegek körében, mint a kontrollcsoportokban, ezzel a megállapítással összhangban a legújabb adatok azt mutatják, hogy a CHIP-ben csökkent az Alzheimer-demencia kialakulásának kockázata.

A CHIP és a szív- és érrendszeri betegségek közötti összefüggés összefoglalása



A CH jelenlegi kezelési stratégiái



Következtetések

1. A CH-val kapcsolatos úttörő felfedezések megváltoztatták a vérképzőszervi öregedésről, a leukemogenezisről és a csontvelő-eredetű immunsejtek szerepéről alkotott ismereteinket az életkorral összefüggő gyulladásos betegségek etiológiája esetében.
2. A CH-t ma már különálló altípusok gyűjteményeként ismerjük el, melyek mindegyike a genotípustól és a klinikai kontextustól függően különböző káros következmények kockázatát hordozza.
3. A CH-kutatás felgyorsult ütemét a genomikai adatkészletek széleskörű elérhetősége teszi lehetővé, amelyeket nyíltan megosztásra kerülnek, hosszú távú nyomon követéssel és részletes klinikai annotációval.

Következtetések

4. Ezzel párhuzamosan a kísérleti modellrendszerek hozzájárultak a sejtfüggőségek alapvető megértéséhez, amelyek etiológiai kapcsolatot teremtenek a CH és a kedvezőtlen rosszindulatú, valamint nem rosszindulatú kimenetek között.

5. Az új generációs szekvenálás (NGS) klinikai indikációinak növekedése az incidentálisan diagnosztizált CH-ban szenvedő betegek populációjának robbanásszerű növekedéséhez vezetett.

6. További prospektív klinikai vizsgálatokra van szükség, hogy klinikai kontextustól függően a betegeket megfelelő kockázati csoportokba tudjuk besorolni, melyek által terápiás beavatkozásokat eszközölhessünk a magas kockázatú csoportokban, csökkentve ezáltal a CH következtében kialakuló rosszindulatú és nem rosszindulatú betegségek kialakulási kockázatát.

Következtetések

7. A CHIP számos szív- és érrendszeri betegséggel való összefüggése miatt kockázati tényezőnek tekintendő, amely megelőző intézkedésekkel, például a hiperlipidémia kezelésével célozható meg.
8. A CHIP-ben érintett útvonalakat célzó betegségmódosító szerek használata módosíthatja az általánosan kialakuló hatásokat és azok következményeit.
9. A CHIP patofiziológiájának alapelve a fokozott gyulladás a citokinek, legfőképpen az *IL-1 β* és az *IL-6* termelése révén, ami pro-atherogenezishez és szív működési zavarokhoz vezet (főleg állatmodelleken végzett tanulmányokban igazolták), ezért ezeknek az útvonalaknak a megcélzása segíthet csökkenteni a CHIP-hez kapcsolódó fokozott CVD-kockázatot.

Következtetések

10. A CHIP CVD-re gyakorolt fenotípusos hatását tovább kell tanulmányozni. A CHIP-et okozó CVD kockázata alacsony.

11. Nagyobb tanulmányokra van szükség, amelyek a CHIP és a CVD közötti összefüggést vizsgálják, különösen a PAD, a szívritmuszavarok és a stroke esetében.

12. Terápiás beavatkozásokra van szükség a CHIP és a CVD kockázatának csökkentése érdekében.

13. A CHIP ígéretes kutatási terület, amely potenciális következményekkel jár a CVD, valamint a malignus betegségek, mint a két fő vezető halálok vonatkozásában.

14. A génspecifikus patofiziológia feltárása elmélyíti tudásunkat, és új utakat nyit meg a kezelési lehetőségek számára. Ugyanakkor a terület kutatása folyamatosan fejlődik, és további vizsgálatok szükségesek a CHIP génspecifikus és ok-okozati hatásainak megértéséhez.

15. Mind a hematológiai malignus betegségekkel, mind a CVD-gel való kapcsolata a széles körben elterjedt klinikai következmények miatt a különböző területeken dolgozó klinikusok szoros együttműködését igényli.

Kérdések a jövőbeli kutatásokhoz

1. Melyek a CHIP incidens kockázati tényezői, és hogyan járulhatnak hozzá a fenotípus kialakulásához? A CHIP előfordulását környezeti és genetikai tényezők befolyásolhatják, akár a mutációs ráta növelésével, akár olyan környezet létrehozásával, amely elősegíti egy adott mutációt hordozó klón terjeszkedését? Az adatok többsége keresztmetszeti vizsgálatokból származik.

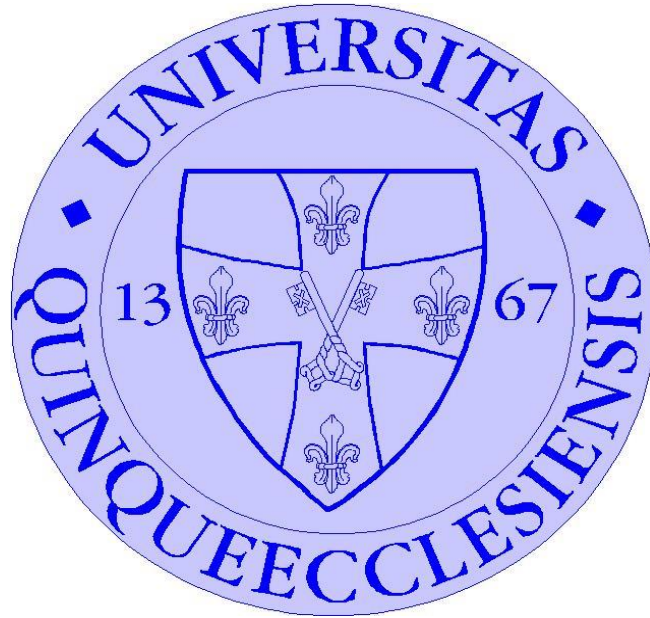
2. Milyen biológiai és klinikai sajátosságai vannak a CHIP-nek?

3. Hogyan növeli a CHIP a szív- és érrendszeri betegségek kockázatát, és mely tényezők befolyásolják a kedvezőtlen kimeneteleket a CHIP-ben szenvedő egyéneknél? A legtöbb CHIP-es esetben nem alakulnak ki nem kívánatos események. Az alapvető kockázati tényezők, például a beteg kiinduló abszolút kockázata, a vezető mutáció típusa, valamint transzkripciós és epigenetikai tényezők szerepet játszhatnak. A hagyományos atherosclerosisos szív- és érrendszeri betegség (ASCVD) kockázati tényezők – különösen a dohányzás és a diabetes mellitus – szintén kapcsolatba hozhatók a klonális vérképzéssel. Ezen tényezők kölcsönhatásának és a CHIP-pel való együttes hatásának az ASCVD kockázatára gyakorolt hatását további kutatásokkal kell feltárni.

4. Milyen megelőző intézkedéseket kell végrehajtani a CHIP-hordozóknál a kardiovaszkuláris események kockázatának csökkentése érdekében? Immunmoduláció terápia (kanakinumab az IL-1 β gátló vagy IL-6 gátlás) vagy célzott terápia (pl. JAK2 gátló ruxolitinib). Nagyszabású kísérletekre, tanulmányokra van szükség, mielőtt bármilyen ajánlást tennénk ezzel kapcsolatban.

Jövőbeli irányok

Study	Design	Main Finding	Limitations
Hyperlipidemia			
Bianchini et al., 2023	Effect of different short-term western diets on the bone marrow vasculature and hematopoiesis in Apoe $-/-$ hypercholesterolemic mice	Brief exposure to western diet induces a rapid and sustained alteration in bone marrow physiology, leading to hematopoietic cell proliferation	•1.Regulatory mechanisms involved in the changes in bone marrow physiology and hematopoietic stem cells is not discussed
Heyde et al., 2021	Human bone marrow samples and different mouse models (Apoe $-/-$, Ldlr $-/-$)	Atherosclerosis can cause clonal hematopoiesis	•1.Findings have yet to be replicated in human studies
Coronary Artery Disease			
Jaiswal et al., 2017	Nested case control study from two prospective cohorts	CHIP increases risk for CAD, MI, and coronary artery calcification	1. Mechanistic studies using animal models but not studied in humans
Zekavat et al., 2023	Whole exome sequencing and clinical data from large biobank	CHIP is associated with incidence of PAD and atherosclerotic disease, especially in individuals with TP53 mutations	1. Limitations limited to using large biobank with possibility for improper categorization/missing variables
Akhiyat et al., 2023	Retrospective observational study using next generation sequencing on 177 participants without CAD	Individuals with coronary microvascular dysfunction are more likely to have CHIP	1. Sample size 2. Retrospective nature of study
Heart Failure			
Dorsheimer et al., 2019	Genetic analysis of mononuclear cells to detect the presence of CHIP and its association with long-term prognosis in patients with HF	CHIP mutations were associated with significant increase in death and rehospitalization for heart failure.	1. No mechanisms discussed, just associations
Yu et al., 2022	Use of whole exome or genome sequencing of blood from participants without HF from five large cohorts	CHIP mutations in ASXL1, TET2, and JAK2 represent a new risk factor for HF	1. HF subtype data not available to differentiate between incidence in each scenario
Shi et al., 2023	Case-control study using next generation sequencing to identify acquired mutations	Age, specifically <65 years, modified the relationship between CHIP and incidence of HF	1. Sample size 2. Individual gene mutations not analyzed as in depth due to low power
Reiner et al., 2023	Whole exome sequencing of blood in post-menopausal women without prevalent HF	CHIP with TET2 mutations represents a potential new risk factor for incident HFpEF	1. Sample is limited to post-menopausal women 2. No mechanistic discussion
Sikking et al., 2023	Gene sequencing of 520 individuals with dilated cardiomyopathy	CHIP predicts cardiac death and all-cause mortality in dilated cardiomyopathy	1. Sample size 2. No mechanistic discussion
Peripheral Artery Disease			
Buttner et al., 2023	Next generation sequencing to detect CHIP in 31 PAD patients	CHIP mutations are common in PAD and can serve as a risk factor	1. Small sample size
Arrhythmias			
Schuermans et al., 2023	410,702 participants in biobank without arrhythmias followed for incidence of arrhythmias and analyzed for CHIP status	CHIP increases risk for incident arrhythmias, with gene specific effects	1. No mechanistic discussion
Ahn et al., 2023	Case-control study of patient with AF and controls with use of gene sequencing to study CHIP mutations	CHIP mutations are higher in individuals with AF, with γ DNMT3A or TET2 having the most pronounced effect	1. Observation data only
Stroke			
Bhattacharya et al., 2023	Gene analysis to identify CHIP status in 78.752 individuals and monitor for stroke incidence	CHIP is associated with increased risk for hemorrhagic and small vessel ischemic stroke	1. Numerous different prospective and biobank participants used 2. Prospective study showing association but not causation 3. CHIP only screened at one time during study, does not adjust for any changes with age
Lee et al., 2023	Case-control study of patient with acute ischemic stroke and controls with genetic analysis to evaluate for common CHIP mutations	CHIP is associated with incidence of acute ischemic stroke and hemorrhagic transformation	1. Retrospective observational study showing association but not causation



Köszönöm a megtisztelő figyelmet!