

Общее в атеро- и канцерогенезе: клональный гемопоэз

Слепцов А. А., Назаренко М. С., Пузырев В. П.

Клональный гемопоэз (КГ) — распространенное возраст-зависимое состояние, сопровождающееся экспансией мутантных гемопоэтических стволовых клеток, как результат соматических мутаций, связанное с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и новообразований кроветворной ткани. КГ имеет латентное течение и к 70 годам доля мутантных клонов может уже составлять >2% от общего пула циркулирующих ядросодержащих клеток крови. Ввиду непостоянства темпов накопления мутантных клонов признаки КГ могут наблюдаться и в более молодом возрасте. В целом КГ может выступать как факультативное предраковое состояние, так и как фактор риска острых сердечно-сосудистых событий атеросклеротического происхождения, таких как острый инфаркт миокарда и инсульт. Современные данные указывают, что соматические мутации в «драйверных» генах КГ значительно повышают риск таких ранее считавшихся не связанных острых состояний, как острый миелоидный лейкоз и острый инфаркт миокарда. Высокая смертность и широкая распространенность сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, и их сильная ассоциация с КГ с неопределенным потенциалом, делает последнее состояние объектом пристального изучения.

Ключевые слова: клональный гемопоэз, атеросклероз, сердечно-сосудистое заболевание, клональный гемопоэз с неопределенным потенциалом, генетическая гетерогенность, локусная гетерогенность, острый миелоидный лейкоз.

Отношения и деятельность. Исследование поддержано грантом Российского научного фонда № 22-25-00745.

ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томск, Россия.

Слепцов А. А.* — к.м.н., н.с. лаборатории популяционной генетики, ORCID: 0000-0003-3226-1750, Назаренко М. С. — д.м.н., руководитель лаборатории популяционной генетики, ORCID: 0000-0002-0673-4094, Пузырев В. П. — д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель, ORCID: 0000-0002-2113-4556.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
alexei.sleptcov@medgenetics.ru

ГСК — гемопоэтические стволовые клетки, ИМ — инфаркт миокарда, КГ — клональный гемопоэз, КГНП — клональный гемопоэз с неопределенным потенциалом, МДС — миелодиспластический синдром, VAF — Variant Allele Fraction.

Рукопись получена 05.07.2023

Рецензия получена 16.07.2023

Принята к публикации 17.07.2023



Для цитирования: Слепцов А. А., Назаренко М. С., Пузырев В. П. Общее в атеро- и канцерогенезе: клональный гемопоэз. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(10):5511. doi:10.15829/1560-4071-2023-5511. EDN GRCBFN

Common in atherogenesis and carcinogenesis: clonal hematopoiesis

Sleptsov A. A., Nazarenko M. S., Puzyrev V. P.

Clonal hematopoiesis is a common age-dependent state accompanied by the expansion of mutant hematopoietic stem cells as a result of somatic mutations and is associated with a high risk of hematopoietic neoplasms and cardiovascular diseases. Clonal hematopoiesis in human ontogenesis occurs asymptotically, and the fraction of mutant clones can exceed more than 2% of the total pool of circulating nucleated blood cells by age 70. Due to the variability of the accumulation rate of mutant clones, signs of clonal hematopoiesis can be observed at a younger age. Clonal hematopoiesis may act as a benign, precancerous condition and a strong factor for acute cardiovascular events such as myocardial infarction and stroke. Current evidence indicates that somatic mutations in driver genes of clonal hematopoiesis significantly increase the risk of acute conditions such as acute myeloid leukemia and acute myocardial infarction. The high mortality and morbidity of cardiovascular and cancer diseases, and their strong association with clonal hematopoiesis, make it of indeterminate potential worthy of close attention.

Keywords: clonal hematopoiesis, atherosclerosis, cardiovascular disease, clonal hematopoiesis of indeterminate potential, genetic heterogeneity, locus heterogeneity, acute myeloid leukemia.

Relationship and Activities. The study was supported by the Russian Science Foundation grant № 22-25-00745.

Tomsk National Research Medical Center, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk, Russia.

Sleptsov A. A.* ORCID: 0000-0003-3226-1750, Nazarenko M. S. ORCID: 0000-0002-0673-4094, Puzyrev V. P. ORCID: 0000-0002-2113-4556.

*Corresponding author:
alexei.sleptcov@medgenetics.ru

Received: 05.07.2023 **Revision Received:** 16.07.2023 **Accepted:** 17.07.2023

For citation: Sleptsov A. A., Nazarenko M. S., Puzyrev V. P. Common in atherogenesis and carcinogenesis: clonal hematopoiesis. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(10):5511. doi:10.15829/1560-4071-2023-5511. EDN GRCBFN

В обзоре раскрываются особенности происхождения и последствия клонального гемопоэза (КГ). Обзор основан на современных данных о локусной гетерогенности КГ с неопределенным потенциалом (КГНП) и плейотропном влиянии «драйверных» генов на риск сердечно-сосудистых и онкологических

событий. Рассмотрен вопрос о неоднозначности риска патологий при КГНП. Кроме того, обозначены дополнительные критерии, необходимые для мониторинга КГНП.

Гемопоэз представляет собой процесс пролиферации и дифференцировки плюрипотентных ге-

Ключевые моменты

- Клональный гемопоэз (КГ) является общим компонентом патогенеза сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний.
- Мутации в генах, вызывающих КГ, являются лишь отправной точкой к появлению и накоплению новых мутаций, которые, в свою очередь, могут поспособствовать формированию нозологии.
- Оценка КГ заключается не только в выявлении мутантных клонов, но и в их динамике прироста, имеющей куда более важное клиническое значение.

Key messages

- Clonal hematopoiesis is a common component of the pathogenesis of cardiovascular and cancer diseases.
- Genes mutations that cause clonal hematopoiesis are only the starting point for the appearance and accumulation of new mutations, which in turn can contribute to disease formation.
- Assessment of clonal hematopoiesis consists not only in identifying mutant clones, but also in their growth dynamics, which has much more important clinical significance.

мопоэтических стволовых клеток (ГСК) в клетки-предшественников лимфопоэза и миелопоэза. ГСК составляют 0,0001% от общего пула клеток костного мозга, из них в сутки лишь 3-8% подвергается дифференцировке в зрелые клетки [1]. Показано, что у взрослого человека имеется от 50 тыс. до 200 тыс. ГСК с широким диапазоном скорости самообновления от 2 до 20 мес. [2]. Помимо классического митотического деления, ГСК могут пролиферировать асимметрично, т.е. делясь на дочернюю ГСК и прогениторную клетку, способную только к дифференцировке [1, 3]. Гомеостаз гемопоэза обеспечивается сложной сетью взаимодействий механизмов регуляции транскрипции, эпигенетической модификации и метаболической адаптации, находящихся под влиянием внешних факторов, а также гуморальных и локальных сигналов микроокружения костного мозга [4, 5].

Соматические мутации и клональная экспансия

Несмотря на свою малочисленность, ГСК ежедневно производят от миллиона до триллиона новых клеток [6]. За 10 лет каждая пролиферирующая ГСК приобретает как минимум одну соматическую мутацию в экзоне какого-либо гена [7]. Скорость накопления мутаций находится в пределах 1-2 мутаций за одно деление клетки [2]. Формирование мутантных ГСК как результата накопления мутаций приводит к **клональной экспансии**, когда возникает нарушение кроветворения по клональному происхождению вследствие обретения подобными ГСК селективного преимущества [8, 9]. Основным движущим фактором клональной экспансии являются соматические мутации, возникшие в генах, главным образом регуляторов эпигенетической модификации и клеточного цикла, что способствует их позитивной селекции [10].

Соматические мутации являются результатом стохастических событий, однако ускоренный темп

их накопления во многом ассоциирован с возрастными изменениями ГСК, которые характеризуются снижением общего регенеративного потенциала [11], снижением лимфопоэза [12] и эритропоэза [13], а также смещением дифференцировки ГСК в сторону миелопоэза [14]. Дополнительным механизмом, способствующим клональной экспансии, является элиминация мутантных клонов ГСК, накопивших соматические мутации. Данный защитный механизм сокращает стволовую и прогениторную пул клеток, что способствует увеличению темпов накопления мутаций ввиду повышенной пролиферативной нагрузки на оставшиеся ГСК [15]. Укорочение теломера, возникающее при клеточном делении, увеличивает вероятность повреждений ДНК, тем самым также способствуя накоплению мутаций [15, 16]. Кроме того, укорочение теломер само по себе усиливает пролиферативную активность ГСК [10]. ГСК при некоторых соматических мутациях могут не только подвергнуться апоптозу, но и перейти в стадию постоянного покоя, что в целом является сигналом активации пролиферации других ГСК [17].

Экспансия мутантных клонов не всегда сопровождается нарушением показателей крови и клиническими признаками. В норме у человека клональные соматические мутации с низкой частотой в ГСК могут наблюдаться в любом возрасте [18]. Однако для их детекции необходимо глубокое полногеномное, экзомное или таргетное секвенирование с учетом величины ошибки секвенирования.

Неопределенность риска заболеваний при КГ

Термин **клональный гемопоэз** применяется при наличии признаков клональной экспансии вне зависимости от варианта и стадии дифференцировки ГСК, за исключением тех случаев, когда возникает реактивная экспансия В- и Т-лимфоцитов в ответ на инфекцию или при парапротеинемиях. Для описа-

Таблица 1

Список «драйверных» генов КГНП

Локус	HGNC ID	Ген	OMIM	Локус	HGNC ID	Ген	OMIM
1p13.2	7989	<i>NRAS</i>	164790	15q26.1	5383	<i>IDH2</i>	147650
1p34.2	7217	<i>MPL</i>	159530	17p13.1	11998	<i>TP53</i>	191170
1p36.33	4396	<i>GNB1</i>	139380	17q21.2	11364	<i>STAT3</i>	102582
2p23.3	2978	<i>DNMT3A</i>	602769	17q23.3	9277	<i>PPM1D</i>	605100
2q33.1	10768	<i>SF3B1</i>	605590	17q25.2	10783	<i>SRSF2</i>	600813
2q34	5382	<i>IDH1</i>	147700	19p13.13	1455	<i>CALR</i>	109091
3p22.2	7562	<i>MYD88</i>	602170	19q13.42	23156	<i>U2AF2</i>	191318
4q12	6342	<i>KIT</i>	164920	20q11.21	18318	<i>ASXL1</i>	612990
4q24	25941	<i>TET2</i>	612839	20q13.32	4392	<i>GNAS</i>	139320
5q32	2433	<i>CSF1R</i>	164770	21q22.3	12453	<i>U2AF1</i>	191317
5q35.1	7910	<i>NPM1</i>	164040	21q22.12	10471	<i>RUNX1</i>	151385
7q34	1097	<i>BRAF</i>	164757	22q12.2	10765	<i>SF3A1</i>	Отсутствует
7q36.1	3527	<i>EZH2</i>	601573	Xp11.3	12637	<i>KDM6A</i>	300128
8q24.11	9811	<i>RAD21</i>	606462	Xp11.4	20893	<i>BCOR</i>	300485
9p24.1	6192	<i>JAK2</i>	147796	Xp11.22	11111	<i>SMC1A</i>	300040
10q25.2	2468	<i>SMC3</i>	606062	Xp22.2	8957	<i>PIGA</i>	311770
11q13.1	12950	<i>SF1</i>	601516	Xp22.2	23019	<i>ZRSR2</i>	300028
11q22.3	795	<i>ATM</i>	607585	Xq25	11355	<i>STAG2</i>	300826
11q23.3	1541	<i>CBL</i>	165360	Xq26.1	25657	<i>BCORL1</i>	300688
12p12.1	6407	<i>KRAS</i>	190070	Xq26.2	18145	<i>PHF6</i>	300414
12q13.12	25031	<i>PRPF40B</i>	Отсутствует	Xq28	24185	<i>BRCC3</i>	300617
13q12.2	3765	<i>FLT3</i>	136351				

Примечание: HGNC — идентификационный номер гена согласно HUGO Gene Nomenclature Committee, OMIM — ссылка гена в базе данных Online Mendelian Inheritance in Man.

ния состояния КГ без признаков гематологических злокачественных неоплазий используют два термина: возрастной КГ и КГНП [19, 20]. Последний приобрел наибольшую популярность, т.к. выяснилось, что данное состояние может возникать не только у людей старшего поколения [18, 21, 22].

Под термином **КГ с неопределенным потенциалом** подразумевается состояние КГ как результата соматических мутаций в «драйверных» («кóровых») генах гематологических злокачественных неоплазий (далее «драйверные гены КГНП»). На данный момент их насчитывается порядка 43 (табл. 1) [23]. Анализ обогащения таких генов относительно генных онтологий указывает на роль их белковых продуктов в активации транскрипции, сплайсинге и в целом регуляции пролиферации (рис. 1 А). Однако соматические мутации, возникшие в эпигенетических регуляторах, составляют до 80% случаев КГНП [10]. Также, несмотря на наличие X-сцепленных «драйверных» генов (табл. 1), гендерных различий по частотам КГНП обнаружено не было [10].

Стоит немного пояснить, что онтология — это формальное представление совокупности знаний в определенной области, состоящее из набора терминов с известными отношениями между ними. Например, онтология генов или генные онтологии — это совокупность знаний в области их молекулярных

функций, расположения в клеточных структурах и участие в биологических процессах, которые и выступают в качестве терминов. В онтологии фенотипов, напротив, терминами выступают фенотипы болезней. При анализе обогащения онтологий относительно болезни статистическую значимость проявляют те термины, которые сильнее всего наблюдаются и отражают изучаемую патологию.

Основным критерием КГНП считается определение частоты вариантного аллеля (Variant Allele Fraction, VAF), т.е. мутационной нагрузки, пропорциональной количеству аномальных клеток [20], с помощью глубокого полногеномного, экзомного или таргетного секвенирования, а также секвенирования единичных клеток. При КГНП VAF равен или превышает 2% [24]. Порог в два процента является условным, т.к. ниже считается ошибкой секвенирования, что, естественно, не является отражением биологического смысла, а скорее технологическим ограничением [18, 25]. Совершенствование технологий секвенирования, а также определение риска развития заболеваний в результате клональных мутаций с низкой частотой (VAF <2%) позволит в будущем пересмотреть данный критерий. Так или иначе, стандартизированный 2-процентный VAF порог облегчает диагностику и сравнение результатов многих исследований о распространенности КГНП [10, 26, 27].

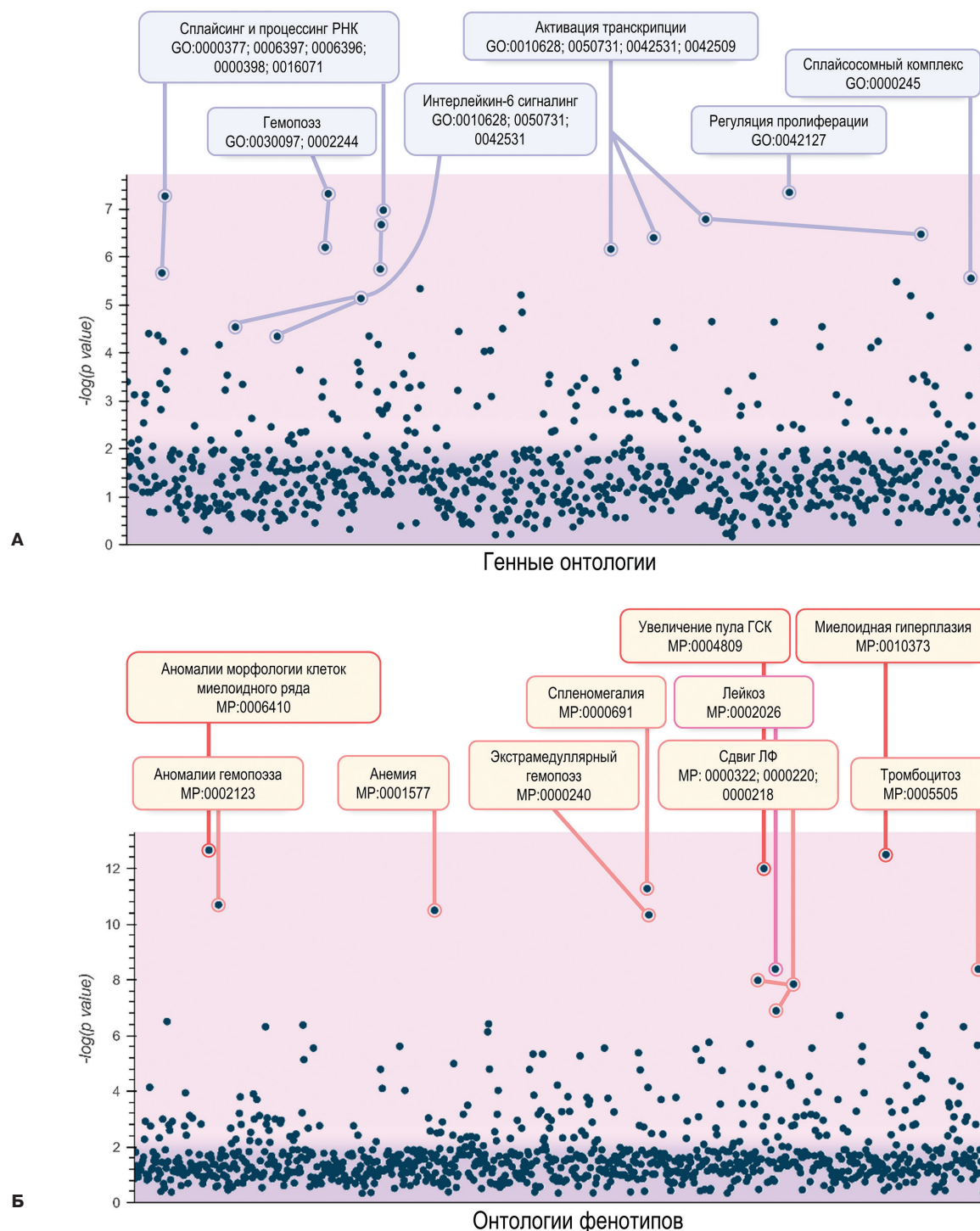


Рис. 1. Анализ обогащения 43 генов КГНП по биологическим процессам (**А**) и фенотипам (**Б**), выполненный программой Enrichr¹ с использованием The Gene Ontology² и The Mammalian Phenotype Ontology³ баз данных.

Примечание: онтология генов или генные онтологии — это совокупность знаний в области молекулярных функций белковых продуктов генов, их участие в биологических процессах и расположение в клеточных структурах. Онтология фенотипов — это совокупность знаний в области клинических проявлений болезней. При анализе обогащения онтологий относительно болезни статистическую значимость проявляют те термины, которые сильнее всего наблюдаются и отражают изучаемую патологию.

Сокращения: ГСК — гемопоэтические стволовые клетки, ЛФ — лейкоцитарная формула, MP — идентификационный номер термина онтологии по базе The Mammalian Phenotype Ontology, GO — идентификационный номер термина онтологии по базе The Gene Ontology.

¹ <https://maayanlab.cloud/Enrichr/>.

² <http://geneontology.org/>.

³ <https://www.ebi.ac.uk/ols/ontologies/mp>.

Прежде чем перейти к дальнейшему обсуждению, необходимо уточнить, что под КГНП не понимаются гематологические неоплазии, пароксизмальная ночная гемоглобинурия (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH), моноклональная гаммапатия неопределенного значения (monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS), моноклональный В-клеточный лимфоцитоз (monoclonal B-cell lymphocytosis, MBL), идиопатическая и клональная цитопения неопределенного значения (idiopathic cytopenia of unknown significance, ICUS; clonal cytopenia of unknown significance, CCUS) и идиопатическая дисплазия неопределенного значения (idiopathic dysplasia of unknown significance, IDUS) [27]. Особенностью КГНП является его «цитологическая скрытность», т.е. данное состояние не сопровождается цитопениями, дисплазиями или иными изменениями качественных или количественных показателей клеточного состава крови, изменяется лишь их клональное происхождение.

КГНП в целом считается доброкачественным состоянием. Соматические мутации, приводящие к КГНП, могут представлять не только точковые замены, но и структурные (т.е. copy number variation), геномные и хромосомные aberrации в ГСК [28]. Однако недавно было показано, что КГНП имеет значительную ассоциацию не только с острым миелоидным лейкозом, но и с формами проявления атеросклероза, такими как инсульт и острый инфаркт миокарда (ИМ) [9, 29–32]. Многие «драйверные» гены вовлечены в формирование различных фенотипов, ассоциированных с аномалиями гемопоэза (рис. 1 Б).

Соматические мутации, приводящие к КГНП, не одинаково увеличивают риск малигнизации [30, 33]. Обнаружено, что величина риска заболеваний обратно пропорциональна частоте соматических мутаций среди лиц с КГНП. Так, мутации в гене *DNMT3A*, встречающиеся в 50% случаев КГНП, повышают риск острых сердечно-сосудистых событий 1,7-кратно, в гене *TET2* (частота 20%) 1,9-кратно и *ASXL1* (частота 5–10%) 2-кратно. Редкие мутации в «драйверных» генах КГНП повышают риск таких событий в 2,2 раза (по медиане). Например, самая редкая мутация p.V617F в гене *JAK2* имеет наиболее строгую ассоциацию с миелопролиферативными неоплазиями. Так, выявлено, что истинная полицитемия в 95% случаев является результатом мутации в гене *JAK2*, и вместе с тем, данная мутация в 2,09 раза увеличивает риск тромбозов и острого ИМ [32, 34].

Существует прямая корреляция между соотношением уровня фракции мутантных клонов (VAF) и риском острого миелоидного лейкоза [30, 32, 33]. Впрочем, имеются и исключения, так, например, соматические мутации в генах *TP53* и *IDH2* приводят к малигнизации вне зависимости от уровня VAF,

к тому же при подобных мутациях наблюдается ранняя манифестация патологии [30]. Существование ряда закономерностей между соматическими мутациями и фенотипом породило гипотезу о неслучайности накопления определенных мутаций в «драйверных» генах (далее «драйверные мутации») [35]. Для проверки данной гипотезы было проведено исследование 127 близнецовых пар в возрасте свыше 70 лет на предмет наличия одинаковых соматических мутаций [35]. Однако, как оказалось, все соматические мутации в «драйверных» генах КГНП дискордантны, иными словами, «драйверные» мутации при КГНП всё же являются результатом стохастических событий [35].

Не исключается роль и соматических мутаций, не связанных с «драйверными» генами КГНП [9, 10]. Предполагается, что помимо «драйверных» мутаций общая герминативная и соматическая мутационная нагрузка может послужить важным фактором в развитии КГНП и последующего риска клинического исхода. Показано, что одни и те же мутации у разных лиц не одинаково увеличивают риск острого миелоидного лейкоза [26]. Таким образом, считается необходимым учитывать и общую мутационную нагрузку в расчете риска неоплазии и сердечно-сосудистых событий [33]. Однако, ввиду широкой локусной гетерогенности и неопределенности клинической реализации как результата КГНП, рассчитываемый риск пока трудно применить для отдельно взятого индивидуума, и он пока является общепопуляционной оценкой [10].

КГНП — предраковое или прединфарктное состояние?

Прежде всего отметим, что лейкоз, равно как и острый ИМ, не всегда является результатом КГНП. Напротив, КГНП скорее выступает новым маркером клинических исходов. Так, первые исследования показали, что у лиц с КГНП в 12 раз чаще наблюдаются опухолевые заболевания кроветворной системы [31, 32]. Доказательством роли КГНП в риске острого миелоидного лейкоза послужил тот факт, что обнаруженные соматические мутации при КГНП впоследствии сохраняются во всех мутантных клонах и после развития заболевания [27, 32]. При этом структура соматических мутаций не менялась [31, 36].

Известно, что соматические мутации в «драйверных» генах КГНП могут стать причиной миелопролиферативных, миелодиспластических синдромов (МДС) и острого миелоидного лейкоза. КГНП имеет много общего с МДС, т.е. группой клональных заболеваний ГСК, характеризующихся цитопениями, дисплазией миелопоэза, неэффективным гемопоэзом и повышенным риском развития острого миелоидного лейкоза [37, 38].

Спектр «драйверных» генов КГНП и МДС частично совпадает, а именно гены *DNMT3A*, *TET2* и *ASXL1* [39]. МДС, как и КГНП, чаще развивается у лиц пожилого возраста, но клинически сопровождается цитопенией, имеет более сложные клинические проявления и соответствующие диагностические критерии [40, 41].

Несмотря на общую между МДС и КГНП генетическую компоненту, имеется и ряд отличий. При МДС «инициирующая» мутация, возникающая в ГСК, не способна вызвать гематологическое заболевание, а возникновение дополнительных мутаций в ГСК либо в миелоидных клетках-предшественниках приводит к их пролиферативному преимуществу и нарушению способности к дифференцировке [42], благодаря чему происходит увеличение числа бластных клеток миелоидного происхождения и цитопения [43]. В случае же, если «инициирующая» мутация в ГСК вызывает селективное преимущество изначально, то это указывает на КГНП [27, 32]. Поэтому в отличие от КГНП, где редко обнаруживаются несколько «драйверных» мутаций, при МДС выявляются множество соматических мутаций в разных генах, включая «драйверные» [44].

Обратной стороной КГНП являются убедительные доказательства его связи с риском клинических проявлений атеросклероза, таких как острый ИМ и инсульт [8, 10, 32, 45]. Крупные метаанализы указывают на высокий риск атеросклероза при наличии КГНП [8, 46]. На модельных животных продемонстрировано, что при КГНП происходит ускорение атеросклеротического поражения артерий [10, 46, 47]. Аналогичные результаты недавно были получены и для человека [10].

Результаты экспериментов указывают, что «драйверные» мутации КГНП могут изменять поведение миелоидных клеток, усиливая тем самым атеросклеротический процесс. Ускорение атерогенеза при КГНП происходит даже при незначительном увеличении VAF. Трансплантация клеток костного мозга, содержащего всего 10% мутантных клонов по гену *Tet2*^{-/-}, мышам с нокаутом по гену *Ldlr*^{-/-}, приводит к явной клональной экспансии [47]. У данных мышей атеросклеротическое поражение аорты было на 60% больше по сравнению с контрольной группой [47]. Спустя 13 нед., ~70% ГСК дифференцировались преимущественно по миелоидному пути. Подобное моделирование КГНП имеет исключительную воспроизводимость [47-49].

Аналогичные результаты были получены и при моделировании КГНП с использованием мутации p.V617F в гене *Jak2*. Данная мутация к тому же увеличивала эритрофагоцитоз в атеросклеротических бляшках, что ускоряло их дестабилизацию [49]. Кроме того, мутация p.V617F *Jak2* связана с высокой частотой тромбообразования в атеросклеротических бляшках [49, 50].

КГНП повышает не только риск гематологических неоплазий и острых сердечно-сосудистых событий, но и риск формирования и тяжесть течения сердечной недостаточности (СН) [51]. Аналогичная работа с трансплантацией 10% *Tet2*^{-/-} клеток костного мозга мышам выявила связь инактивированного «драйверного» гена с высокой частотой развития СН [48]. Детальный транскриптомный анализ тканей сердца показал гиперэкспрессию генов, связанных с NLRP3-инфламмасомой, а также IL1b. Причем использование ингибитора NLRP3 снижало частоту ремоделирования сердца и развития СН у мышей [48, 52, 53]. Таким образом, исследования показывают, что «драйверные» мутации КГНП увеличивают в целом провоспалительную реакцию [52].

Между тем, в недавнем исследовании продемонстрирована, напротив, протективная роль КГНП в отношении болезни Альцгеймера [54]. Выявлено, что у пациентов с болезнью Альцгеймера и КГНП снижен риск развития деменции. Причем от 42 до 77% микроглии головного мозга имели те же мутации, что и мутантные клоны ГСК. Предполагается, что мутантные клоны ГСК восполняют сниженную возрастную пролиферативную активность микроглиальной системы головного мозга, тем самым предотвращая деменцию. Современные находки свидетельствуют о неоднозначном эффекте КГНП на организм, что помимо ассоциаций «драйверных» генов КГНП с риском патологических состояний, обнаруживаются и ассоциации с протективным эффектом [55].

Таким образом, КГНП можно назвать и факультативным предраковым и латентным прединфарктным состоянием одновременно, но это не отменяет его доброкачественность и в то же время непредсказуемость. Риск заболеваний при КГНП повышается, но и оценка риска усложняется ввиду неопределенности клинической реализации в результате КГНП. Как оценить, по какому именно сценарию произойдет то или иное событие и произойдет ли в ближайшее время, до конца не ясно (рис. 2). К примеру, сообщается, что персистенция соматических мутаций в «драйверных» генах *DNMT3A*, *TET2* и *ASXL1* после проведения химиотерапии никак не влияет на риск рецидива лейкоза [56]. В ином случае лица с острым миелоидным лейкозом, развившимся на фоне КГНП, напротив, имеют повышенный риск вторичной неоплазии, чем у лиц без КГНП [56]. Мультипотентность КГНП поразительна тем, что может развиваться сначала ангиоиммуобластная Т-клеточная лимфома, к которой вскоре присоединится острый миелоидный лейкоз [57].

Темп роста клональной экспансии

Одним из направлений исследования по влиянию длительного пребывания в космическом пространстве, проведенного Национальным управле-

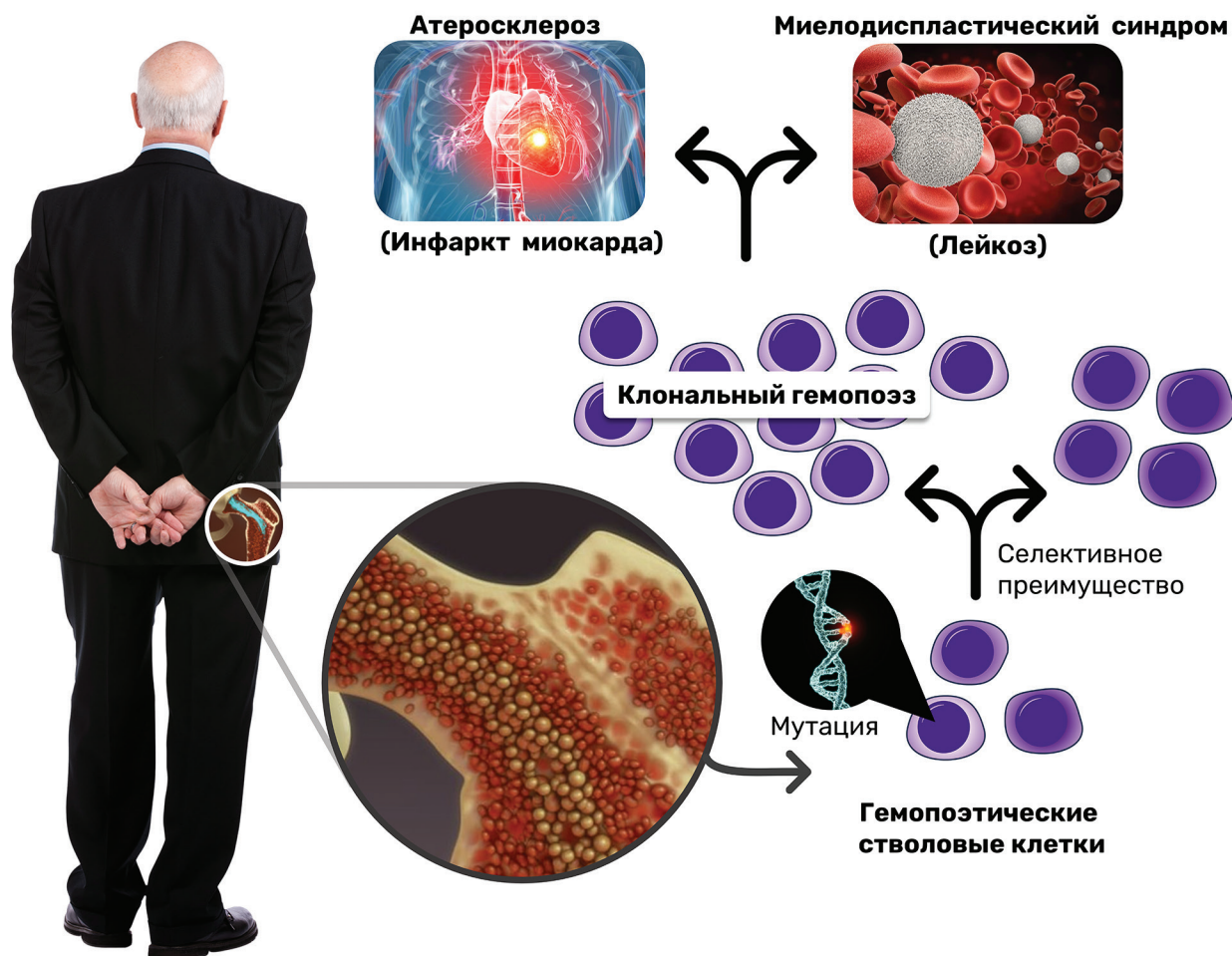


Рис. 2. КГНП.

нием по авиации и исследованию космического пространства (NASA), являлось использование близнецовой пары⁴, когда один из братьев находился на космической станции в космосе, другой — на земле. Это позволило провести сравнительную оценку скорости клональной экспансии у близнецов, находившихся в разных радиационных условиях, но имеющих одинаковую герминативную мутационную нагрузку (генетический фон) [22], т.е. общее количество герминативных (унаследованных) мутаций (изменений), влияющих на риск реализации сложного фенотипа, таким образом ставится в противовес соматической мутационной нагрузке (общее количество приобретенных мутаций в ходе онтогенеза в соматических клетках). Отсюда реализация фенотипа корректируется герминативной мутационной нагрузкой при появлении новых соматических мутаций.

В дополётный период у космонавта в возрасте 50 лет идентифицирована соматическая миссенс-

мутация в гене *TET2* (VAF=4%), а у его брата-близнеца две мутации в гене *DNMT3A* (VAF=2% и 7%). Спустя 3,5 года выявлено, что у брата, находившегося на земле, скорость прироста одного мутантного клона увеличилась с VAF=2% до 5%, а второй мутантный клон остался без изменений, тогда как у экс-космонавта увеличилась доля VAF с 4% до 7% [22].

Схожее, но ретроспективное обследование 14 космонавтов (возраст по медиане 42 года), совершавших полеты с 1998 по 2001гг, выявило у них соматические мутации в 17 «драйверных» генах КГНП, из них чаще всего были затронуты *TP53* и *DNMT3A* [21]. Глубокое секвенирование образцов ДНК периферической крови индивидов, полученных спустя 3 дня после их приземления, показало признаки начального КГ, а также наличие клональных мутаций с низкой частотой (медиана VAF=0,18%, максимальное VAF=1%) в «драйверных» генах КГНП. К сожалению, оценка уровня и структуры КГНП по истечении 20 лет после полета в космос не была проведена [21].

⁴ <https://www.nasa.gov/twins-study>.

Таким образом, мониторинг скорости экспансии мутантных клонов в крови также является важным показателем для определения общего риска онкологических и сердечно-сосудистых событий, а не только одномоментное определение VAF в «драйверных» генах КГНП. Объясняется это тем, что начало и скорость прироста КГ отличается не только между людьми, но и между мутантными клонами [10, 22]. Существует ли закономерность между темпами экспансии мутантных клонов и определенной соматической мутации или это зависит от еще каких-то факторов, предстоит выяснить.

Заключение

Высокая заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, вкупе с их прочной связью с КГ, делает КГНП достойным пристального внимания. В особенности, учитывая интерес к мутантным клонам как к мишеням для таргетной терапии [58, 59]. Кроме того, слабая изученность и упущенные детерминантные сигналы клинических исходов КГНП только стимулируют всплеск интереса к проблеме КГНП. Очевидно, клональный компонент в атерогенезе протекает не по стандартному воспалительному поликлональному сценарию, а напротив, по олигоклональному с появлением моноклональных очагов, обладающих значительным преимуществом в пролиферации за счет клональной эволюции с приоб-

ретением способности выживать в токсичной среде атеросклеротической бляшки [60].

Нарушение эпигенетической регуляции является одним из ключевых механизмов КГНП, который может подтолкнуть клетку к клональной экспансии. К примеру, соматические мутации могут приводить к неспособности гемопоэтической клетки точно воспроизвести заложенные эпигенетические маркеры во время деления. Для одних клеток это означает нарушение дальнейшей пролиферации и дифференцировки, а для других, напротив, к повышенной пролиферации, в зависимости от того, какие эпигенетические маркеры были утрачены. Подобные события приводят к клональной эволюции с появлением новых клонов со всё новыми свойствами, главным образом, с пролиферативным преимуществом, своего рода дарвиновского отбора в онтогенезе человека, где активная экспансия клонов является залогом успеха за места в пуле ядродержащих клеток.

Однако на сегодняшний день экспериментально не подтверждена, но и не опровергнута связь между конкретными эпигенетическими изменениями и клональной экспансией. Помимо этого, многие механизмы ассоциации КГНП с риском развития патологий по-прежнему остаются не раскрытыми.

Отношения и деятельность. Исследование поддержано грантом Российского научного фонда № 22-25-00745.

Литература/References

- Sawai CM, Babovic S, Upadhyaya S, et al. Hematopoietic Stem Cells Are the Major Source of Multilineage Hematopoiesis in Adult Animals. *Immunity*. 2016;45:597-609. doi:10.1016/j.immuni.2016.08.007.
- Lee-Six H, Øbro NF, Shepherd MS, et al. Population dynamics of normal human blood inferred from somatic mutations. *Nature*. 2018;561:473-8. doi:10.1038/s41586-018-0497-0.
- Sun J, Ramos A, Chapman B, et al. Clonal dynamics of native haematopoiesis. *Nature*. 2014;514:322-7. doi:10.1038/nature13824.
- Pinho S, Frenette PS. Haematopoietic stem cell activity and interactions with the niche. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2019;20:303-20. doi:10.1038/s41580-019-0103-9.
- Bellinger DL, Lorton D, Felten SY, et al. Innervation of lymphoid organs and implications in development aging, and autoimmunity. *International Journal of Immunopharmacology*. 1992;14:329-44. doi:10.1016/0192-0561(92)90162-e.
- Beerman I, Bock C, Garrison BS, et al. Proliferation-Dependent Alterations of the DNA Methylation Landscape Underlie Hematopoietic Stem Cell Aging. *Cell Stem Cell*. 2013;12:413-25. doi:10.1016/j.stem.2013.01.017.
- Welch JS, Ley TJ, Link DC, et al. The Origin and Evolution of Mutations in Acute Myeloid Leukemia. *Cell*. 2012;150:264-78. doi:10.1016/j.cell.2012.06.023.
- Bick AG, Weinstock JS, Nandakumar SK, et al. Inherited causes of clonal haematopoiesis in 97,691 whole genomes. *Nature*. 2020;586:763-8. doi:10.1038/s41586-020-2819-2.
- Zink F, Stacey SN, Norddahl GL, et al. K. Clonal hematopoiesis with and without candidate driver mutations, is common in the elderly. *Blood*. 2017;130:742-52. doi:10.1182/blood-2017-02-769869.
- Heyde A, Rohde D, McAlpine CS, et al. Increased stem cell proliferation in atherosclerosis accelerates clonal hematopoiesis. *Cell*. 2021;184:1348-61.e22. doi:10.1016/j.cell.2021.01.049.
- Geiger H, de Haan G, Florian MC. The ageing haematopoietic stem cell compartment. *Nature Reviews Immunology*. 2013;13:376-89. doi:10.1038/nri3433.
- Linton PJ, Dorshkind K. Age-related changes in lymphocyte development and function. *Nature Immunology*. 2004;5:133-9. doi:10.1038/ni1033.
- Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, et al. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood*. 2004;104:2263-8. doi:10.1182/blood-2004-05-1812.
- Yamamoto R, Wilkinson AC, Oechara J, et al. Large-Scale Clonal Analysis Resolves Aging of the Mouse Hematopoietic Stem Cell Compartment. *Cell Stem Cell*. 2018;22:600-7.e4. doi:10.1016/j.stem.2018.03.013.
- Holstege H, Pfeiffer W, Sie D, et al. Somatic mutations found in the healthy blood compartment of a 115-yr-old woman demonstrate oligoclonal hematopoiesis. *Genome Res*. 2014;24:733-42. doi:10.1101/gr.162131.113.
- d'Adda di Fagnaga F, Reaper PM, Clay-Farrace L, et al. A DNA damage checkpoint response in telomere-initiated senescence. *Nature*. 2003;426:194-8. doi:10.1038/nature02118.
- Wang J, Lu X, Sakk V, et al. Senescence and apoptosis block hematopoietic activation of quiescent hematopoietic stem cells with short telomeres. *Blood*. 2014;124:3237-40. doi:10.1182/blood-2014-04-568055.
- Young AL, Challen GA, Birmann BM, et al. Clonal haematopoiesis harbouring AML-associated mutations is ubiquitous in healthy adults. *Nat Commun*. 2016;7:12484. doi:10.1038/ncomms12484.
- Shlush LI. Age-related clonal hematopoiesis. *Blood*. 2018;131:496-504. doi:10.1182/blood-2017-07-746453.
- Steensma DP. Clinical Implications of Clonal Hematopoiesis. *Mayo Clinic Proceedings*. 2018;93:1122-30. doi:10.1016/j.mayocp.2018.04.002.
- Brojakowska A, Kour A, Thel MC, et al. Retrospective analysis of somatic mutations and clonal hematopoiesis in astronauts. *Commun Biol*. 2022;5:828. doi:10.1038/s42003-022-03777-z.
- Mencia-Trinchant N, MacKay MJ, Chin C, et al. Clonal Hematopoiesis Before, During, and After Human Spaceflight. *Cell Rep*. 2020;33:108458. doi:10.1016/j.celrep.2020.108458.
- Kar SP, Quiros PM, Gu M, et al. Genome-wide analyses of 200,453 individuals yield new insights into the causes and consequences of clonal hematopoiesis. *Nat Genet*. 2022;54:1155-66. doi:10.1038/s41588-022-01121-z.
- Duncavage EJ, Tandon B. The utility of next-generation sequencing in diagnosis and monitoring of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2015;37:115-21. doi:10.1111/ijlh.12361.
- Razavi P, Li BT, Brown DN, et al. High-intensity sequencing reveals the sources of plasma circulating cell-free DNA variants. *Nat Med*. 2019;25:1928-37. doi:10.1038/s41591-019-0652-7.

26. Silver AJ, Jaiswal S. Clonal hematopoiesis: Pre-cancer PLUS. *Advances in Cancer Research*. 2019;141:85-128. doi:10.1016/bs.acr.2018.12.003.
27. Steensma DP, Bejar R, Jaiswal S, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2015;126:9-16. doi:10.1182/blood-2015-03-631747.
28. Loh P-R, Genovese G, Handsaker RE, et al. Insights into clonal haematopoiesis from 8,342 mosaic chromosomal alterations. *Nature*. 2018;559:350-5. doi:10.1038/s41586-018-0321-x.
29. Björkegren JLM, Lusis AJ. Atherosclerosis: Recent developments. *Cell*. 2022;185:1630-45. doi:10.1016/j.cell.2022.04.004.
30. Desai P, Mencia-Trinchant N, Savenkov O, et al. Somatic mutations precede acute myeloid leukemia years before diagnosis. *Nature Medicine*. 2018;24:1015-23. doi:10.1038/s41591-018-0081-z.
31. Genovese G, Kähler AK, Handsaker RE, et al. Clonal Hematopoiesis and Blood-Cancer Risk Inferred from Blood DNA Sequence. *New England Journal of Medicine*. 2014;371:2477-87. doi:10.1056/nejmoa1409405.
32. Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, et al. Age-Related Clonal Hematopoiesis Associated with Adverse Outcomes. *New England Journal of Medicine*. 2014;371:2488-98. doi:10.1056/nejmoa1408617.
33. Abelson S, Collord G, Ng SWK, et al. Prediction of acute myeloid leukaemia risk in healthy individuals. *Nature*. 2018;559:400-4. doi:10.1038/s41586-018-0317-6.
34. Tefferi A, Pardanani A. Myeloproliferative Neoplasms: A Contemporary Review. *JAMA Oncology*. 2015;1:97-105. doi:10.1001/jamaoncol.2015.89.
35. Hansen JW, Pedersen DA, Larsen LA, et al. Clonal hematopoiesis in elderly twins: concordance, discordance, and mortality. *Blood*. 2020;135:261-8. doi:10.1182/blood.2019001793.
36. Mitchell RL, Kosche C, Burgess K, et al. Misdiagnosis of Li-Fraumeni Syndrome in a Patient With Clonal Hematopoiesis and a Somatic TP53 Mutation. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2018;16:461-6. doi:10.6004/jnccn.2017.7058.
37. Cazzola M, Malcovati L. Myelodysplastic syndromes-coping with ineffective hematopoiesis. *N Eng J Med*. 2005;352:536-8. doi:10.1056/NEJMp048266.
38. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 1982;51:189-99.
39. Sperling AS, Gibson CJ, Ebert BL. The genetics of myelodysplastic syndrome: from clonal haematopoiesis to secondary leukaemia. *Nature Reviews Cancer*. 2016;17:5-19. doi:10.1038/nrc.2016.112.
40. Kovrigina AM, Glinkina SA, Baikov VV. Principles of Pathomorphological Differential Diagnosis of Myelodysplastic Syndromes. *Klin. Onkogematol*. 2015;8:62-8 (In Russ.) Ковригина А. М., Глинкина С. А., Байков В. В. Принципы патоморфологической дифференциальной диагностики миелодиспластических синдромов. *Клиническая онкогематология*. 2015;8:62-8.
41. Ma X. Epidemiology of Myelodysplastic Syndromes. *The American Journal of Medicine*. 2012;125:S2-S5. doi:10.1016/j.amjmed.2012.04.014.
42. Veiga CB, Lawrence EM, Murphy AJ, et al. Myelodysplasia Syndrome, Clonal Hematopoiesis and Cardiovascular Disease. *Cancers*. 2021;13:1968. doi:10.3390/cancers13081968.
43. Cazzola M, Della Porta MG, Malcovati L. The genetic basis of myelodysplasia and its clinical relevance. *Blood*. 2013;122:4021-34. doi:10.1182/blood-2013-09-381665.
44. Natarajan P, Jaiswal S, Kathiresan S. Clonal Hematopoiesis: Somatic Mutations in Blood Cells and Atherosclerosis. *Circ Genom Precis Med*. 2018;11:e001926. doi:10.1161/circgen.118.001926.
45. Schloss MJ, Swirski FK, Nahrendorf M. Modifiable Cardiovascular Risk Hematopoiesis, and Innate Immunity. *Circulation Research*. 2020;126:1242-59.
46. Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, et al. Clonal Hematopoiesis and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;377:111-21. doi:10.1056/nejmoa1701719.
47. Fuster JJ, Walsh K, Martinod K, et al. Somatic Mutations and Clonal Hematopoiesis. *Circulation Research*. 2018;122:523-32. doi:10.1161/circresaha.117.312115.
48. Sano S, Oshima K, Wang Y, et al. Tet2-Mediated Clonal Hematopoiesis Accelerates Heart Failure Through a Mechanism Involving the IL-1 β /NLRP3 Inflammasome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71:875-86. doi:10.1016/j.jacc.2017.12.037.
49. Wang W, Liu W, Fidler T, et al. Macrophage Inflammation, Erythrophagocytosis, and Accelerated Atherosclerosis in Jak2 V617F Mice. *Circulation Research*. 2018;123:e35-e47. doi:10.1161/circresaha.118.313283.
50. Wolach O, Sellar RS, Martinod K, et al. Increased neutrophil extracellular trap formation promotes thrombosis in myeloproliferative neoplasms. *Science Translational Medicine*. 2018;10:eaa8292. doi:10.1126/scitranslmed.aan8292.
51. Dorsheimer L, Assmus B, Rasper T, et al. Association of Mutations Contributing to Clonal Hematopoiesis With Prognosis in Chronic Ischemic Heart Failure. *JAMA Cardiol*. 2019;4:32-40. doi:10.1001/jamacardio.2018.3965.
52. Fidler TP, Xue C, Yalcinkaya M, et al. The AIM2 inflammasome exacerbates atherosclerosis in clonal haematopoiesis. *Nature*. 2021;592:296-301. doi:10.1038/s41586-021-03341-5.
53. Tyrrell DJ, Goldstein DR. Ageing and atherosclerosis: vascular intrinsic and extrinsic factors and potential role of IL-6. *Nature Reviews Cardiology*. 2020;18:58-68. doi:10.1038/s41569-020-0431-7.
54. Bouzid H, Belk JA, Jan M, et al. Clonal hematopoiesis is associated with protection from Alzheimer's disease. *Nature Medicine*. 2023. doi:10.1038/s41591-023-02397-2.
55. Jongen-Lavrencic M, Grob T, Hanekamp D, et al. Molecular Minimal Residual Disease in Acute Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2018;378:1189-99. doi:10.1056/nejmoa1716863.
56. Gibson CJ, Steensma DP. New Insights from Studies of Clonal Hematopoiesis. *Clinical Cancer Research*. 2018;24:4633-42. doi:10.1158/1078-0432.ccr-17-3044.
57. Tiacci E, Venanzi A, Ascani S, et al. High-Risk Clonal Hematopoiesis as the Origin of AITL and NPM1-Mutated AML. *New England Journal of Medicine*. 2018;379:981-4. doi:10.1056/nejmc1806413.
58. Hidalgo A, Tall AR. Leducq Transatlantic Network on Clonal Hematopoiesis and Atherosclerosis. *Circ Res*. 2019;124:481-3. doi:10.1161/CIRCRESAHA.119.314677.
59. Nazarenko MS, Sleptcov AA, Lebedev IN, et al. Genomic structural variations for cardiovascular and metabolic comorbidity. *Sci Rep*. 2017;7:41268. doi:10.1038/srep41268.
60. DiRenzo D, Owens GK, Leeper NJ. "Attack of the Clones": Commonalities Between Cancer and Atherosclerosis. *Circ Res*. 2017;120:624-6. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.310091.