

Innere Medizin 2022 · 63:1115–1125
<https://doi.org/10.1007/s00108-022-01409-6>
 Angenommen: 2. September 2022
 Online publiziert: 10. Oktober 2022
 © The Author(s), under exclusive licence to
 Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2022

Redaktion

Michael Hallek, Köln
 Claudia Lengerke, Tübingen



Einfluss der klonalen Hämatopoese auf nicht-hämatologische Erkrankungen und Alterungsprozesse

Michael A. Rieger^{1,2,3,4,5}

¹ Medizinische Klinik 2, Hämatologie/Onkologie, Klinikum der Goethe-Universität, Frankfurt am Main, Deutschland

² Exzellenzcluster Cardio-Pulmonary Institute, Frankfurt am Main, Deutschland

³ Frankfurt Cancer Institute, Frankfurt am Main, Deutschland

⁴ Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Heidelberg, Deutschland

⁵ Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg, Deutschland

In diesem Beitrag

- Klonale Hämatopoese
- Somatische Mutationen in Blutzellen als Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen
- Assoziation von Mutationen in *DNMT3A* und *TET2* mit Herzinsuffizienz
- Einfluss von CHIP-Mutationen auf Monozyten und T-Zellen bei Patient*innen mit Aortenklappenstenose
- Funktionelle Studien zum Pathomechanismus mutierter Blutzelltypen *TET2* • *DNMT3A* • *JAK2* • Mutationen nach Tumortherapie (*PPM1D*, *TP53*)
- Den Teufelskreis durchbrechen
- Weitere nicht-hämatologische Erkrankungen unter dem Einfluss von CHIP
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung • Infektionskrankheiten • Diabetes
- Auf dem Weg zur personalisierten Medizin
- Ausblick und Herausforderungen

Zusammenfassung

Das Auftreten von klonaler Hämatopoese, ausgelöst durch erworbene somatische Mutationen in leukämieassoziierten Genen in Blutstammzellen, ist weit verbreitet und steigt mit zunehmendem Alter. Neben einem erhöhten Risiko, eine myeloische Neoplasie zu entwickeln, wurde in den letzten Jahren ein unerwarteter, kausaler Zusammenhang zwischen klonaler Hämatopoese und Herz-Kreislauf-Erkrankungen gefunden. Klonale Hämatopoese präsentiert sich als neuer, unabhängiger und hoher Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen wie Atherosklerose, koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Aortenklappenstenose sowie Schlaganfall und sollte aus medizinischer Sicht nicht mehr ignoriert werden. Die weltweit intensive Forschung nach Assoziationen von klonaler Hämatopoese mit anderen altersbedingten Leiden und mit Infektionskrankheiten findet immer mehr Erkrankungen, die durch die Anwesenheit mutierter Blutzellen beeinflusst werden. Aktuelle Erkenntnisse beschreiben einen fatalen Kreislauf, der ausgelöst durch somatische Blutzellmutationen den Krankheitsverlauf assoziierter Erkrankungen proinflammatorisch verstärkt und sich auf eine Vergrößerung des mutierten Blutzellklons auswirkt. Erste experimentelle Therapieansätze, um diesen Teufelskreis zu brechen, werden hier diskutiert. Die kausalen Zusammenhänge und Pathomechanismen stehen jetzt im Zentrum der Forschung, um Risikoabschätzungen und therapeutische Maßnahmen zum Wohle der Patient*innen rasch auf den Weg bringen zu können.

Schlüsselwörter

Herz-Kreislauf-Erkrankungen • Herzinsuffizienz • Aortenklappenstenose • Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung • Atherosklerose

Klonale Hämatopoese

Mit modernsten Technologien der DNA-Sequenzierung konnten Wissenschaftler*innen in den letzten Jahren in aufwendigen Studien für unterschiedlichste Gewebe zeigen, dass es im Laufe des Alterungsprozesses zu einer Ansammlung von Genveränderungen (Mutationen) und chromosomalen Anomalien in Körperzellen (somatische Zellen) kommt [1]. Die

Mehrzahl der Veränderungen des Erbguts verhält sich neutral oder führt zum Zelltod. Nur wenn eine Mutation vorteilhaft für das Überleben, die Teilung oder die Fitness einer Zelle ist, wird diese Mutation durch Zellteilung auf die Nachkommen übertragen. Treten solche Mutationen in langlebigen und teilungsfähigen Zellen auf, beispielsweise in Gewebestammzellen, entsteht durch Selektionsdruck langfristig ein Klon an mutierten Zellen.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

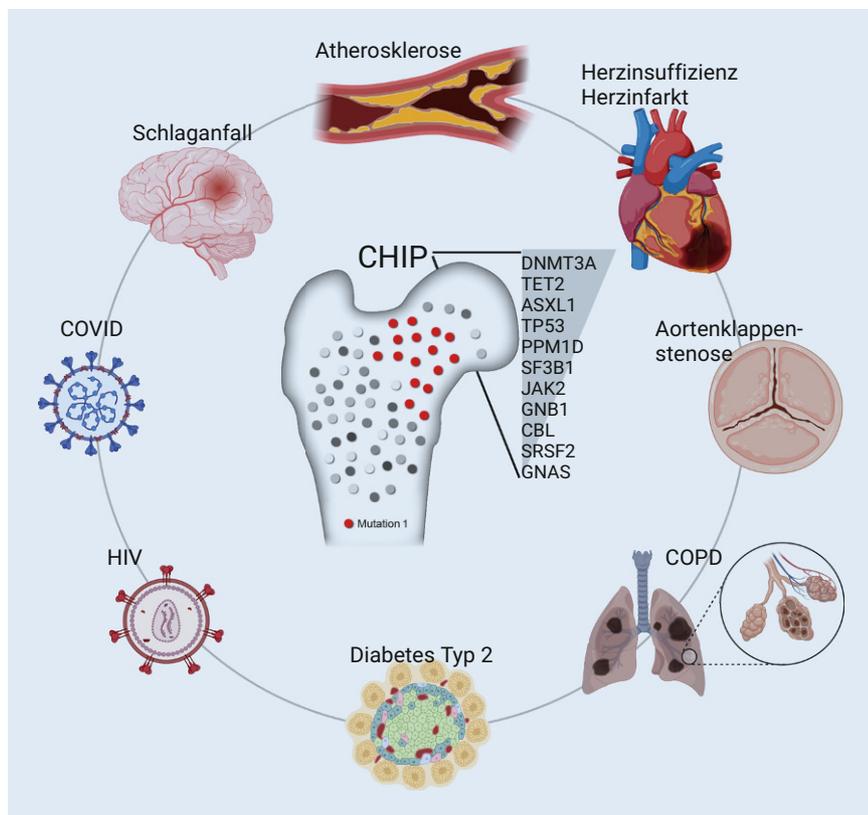


Abb. 1 ▲ Nicht-hämatologische Erkrankungen unter dem Einfluss von CHIP. Bisher bekannte klinische Assoziationen von klonaler Hämatopoese mit den dargestellten Erkrankungen. *CHIP* „clonal hematopoiesis of indeterminate potential“ (klonale Hämatopoese von unbestimmtem Potenzial), *COPD* chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, *COVID* „coronavirus disease“, *HIV* „human immunodeficiency virus“. (Die Abbildung wurde mit BioRender erstellt)

Die Mutationsrate in Gewebezellen bleibt über die gesamte Lebenszeit weitgehend konstant, und der Selektionsprozess benötigt Zeit [2]. Viele unserer Gewebe sind daher Mosaike aus unterschiedlich mutierten Zellklonen, die augenscheinlich keine unmittelbare Auswirkung auf die Funktion der Organe oder des Organismus haben und deren Anzahl und Komplexität mit zunehmendem Alter steigen. Trotzdem legen die Mutationen den Grundstein für die Entstehung maligner Erkrankungen, wengleich viele weitere Ereignisse stattfinden müssen, damit aus betroffenen Zellen Krebszellen entstehen.

» **Modernste Sequenzieretechnologien decken erworbene Genmutationen im Alter auf**

Seit etwa einem Jahrzehnt ist bekannt, dass auch im Blutssystem im Laufe des Alterns bei vielen Menschen somatische Mutationen in Blutstammzellen zur Ent-

stehung von mutierten Zellklonen beitragen. Dieses Phänomen wird als klonale Hämatopoese bezeichnet. Wenn der mutierte Blutzellklon eine Größe von 4% aller Blutzellen erreicht, was einer Variantenfrequenz (VAF) von 2% entspricht, und keine diagnostizierte hämatologische Erkrankung zugrunde liegt, spricht man von klonaler Hämatopoese von unbestimmtem Potenzial („clonal hematopoiesis of indeterminate potential“ [CHIP]; [3]). CHIP ist weit verbreitet in der Bevölkerung. Mehr als 10% aller 60-Jährigen haben einen mutierten CHIP-Klon, und die Häufigkeit steigt rapide mit zunehmendem Alter. Bemerkenswert ist, dass ein deutlich höherer Anteil bereits in jüngeren Jahren kleine, mutierte Blutzellklone trägt [4, 5].

Somatische Mutationen in Blutzellen als Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Obwohl somatische Mutationen in Blutzellen bei den meisten Menschen zu keiner Veränderung des Blutbilds führen, ist klonale Hämatopoese medizinisch nicht neutral. So geht CHIP mit einem deutlich erhöhten Risiko einher, an malignen myeloischen Erkrankungen wie myelodysplastischem Syndrom und akuter myeloischer Leukämie zu erkranken (siehe Beitrag von Götze und Lengerke in dieser Ausgabe; [6]). Das verkürzte Gesamtüberleben von CHIP-Trägern erklärt sich allerdings nicht durch die Entstehung myeloischer Neoplasien, sondern durch eine überraschende Assoziation mit Erkrankungen des kardiovaskulären Systems und des Herzens sowie mit weiteren altersbedingten Erkrankungen (▣ **Abb. 1**). Eine Häufung von Atherosklerose und Schlaganfall wurde bei Personen gefunden, die somatische Mutationen in CHIP-assoziierten Treibergenen in ihren Blutzellen hatten [7].

» **Klonale Hämatopoese ist medizinisch nicht neutral**

Im Jahr 2017 konnten Siddhartha Jaiswal et al. diese ersten Hinweise in einer eindrucksvollen Studie belegen: Bei 4726 Patient*innen mit koronarer Herzkrankheit und 3529 Kontrollpersonen konnten die Autor*innen zeigen, dass das Vorliegen von CHIP mit einem 1,9-fachen Risiko einhergeht, eine koronare Herzkrankheit zu entwickeln. Retrospektiv konnten sie sogar ein 4-fach höheres Risiko in dieser Patientenkohorte belegen, einen Herzinfarkt zu erleiden. Kein anderer bekannter Risikofaktor zeigte Unterschiede zwischen Patient*innen mit und ohne CHIP. Mutationen der Gene *DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1* und *JAK2* waren die häufigsten Ursachen für CHIP in diesen Kohorten [7, 8]. Eine gesteigerte Verkalkung der Koronararterien wurde bei CHIP-positiven Patient*innen nachgewiesen, ein Anzeichen für koronare Atherosklerose.

Mit diesen Ergebnissen war der Grundstein gelegt für die Annahme, dass CHIP ein bisher unbekannter, unabhängiger und hoher Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist (▣ **Abb. 2**; [9, 10]). Funktio-

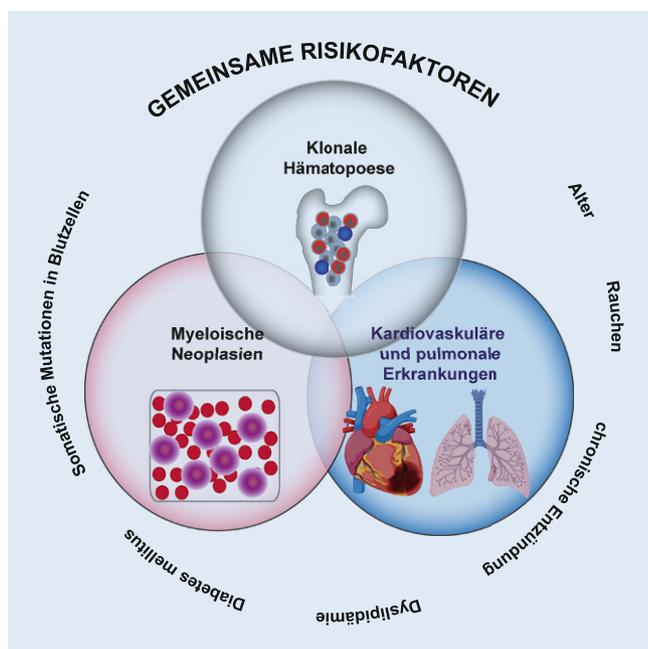


Abb. 2 ▲ Klonale Hämatopoese als neuer unabhängiger Risikofaktor verbindet kardiovaskuläre bzw. pulmonale Erkrankungen und hämatologische Neoplasien. Patienten mit klonaler Hämatopoese haben ein erhöhtes Risiko, an myeloischen Neoplasien und an Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu erkranken. Klonale Hämatopoese könnte damit einen wichtigen Beitrag zur Kardiopulmonologie leisten. Gemeinsame Risikofaktoren beeinflussen klonale Hämatopoese, kardiopulmonale Erkrankungen und myeloische Neoplasien. (Die Abbildung wurde teilweise mit BioRender erstellt)

nelle Studien an Mausmodellen für Atherosklerose belegen, dass somatische Mutationen in Blutzellen, die zur Entstehung von CHIP führen, in kausaler Beziehung mit der Progression von Atherosklerose und koronarer Herzkrankheit stehen [8, 11]. Die Anwesenheit myeloischer Blutzellen ohne *TET2* (aus *TET2*-Knock-out-Tieren) – *TET2* ist ein häufig mutiertes CHIP-Treibergen – beschleunigte die Entwicklung von Atherosklerose und führte zu einer Erkrankungsverschlechterung. Proinflammatorische Zytokine wie Interleukin(IL)-1 β , IL-6 und IL-8, die vermehrt von *TET2*-mutierten Monozyten ausgeschüttet werden, verursachen dabei ein proinflammatorisches Milieu und tragen zur Progression der Erkrankung bei (▣ Abb. 3).

Neben der passiven Ablagerung und Veränderung von Cholesterin im Endothel spielen Monozyten eine wichtige Rolle bei der Bildung atheromatöser Plaques [12]. Leukozyten werden durch die Expression von extrazellulären Proteinen über Integrine und Selektine zur Intima rekrutiert. Monozyten nehmen Fette auf und bilden Schaumzellen, die weitere entzündliche Mediatoren und reaktive Sauerstoffspezi-

es bilden und damit zur Atherosklerose beitragen. Zellen der glatten Gefäßmuskulatur teilen sich rapide, bilden extrazelluläre Matrixmoleküle und verstärken die Kalzifikation, was zur Ausreifung und Veränderung der atherosklerotischen Plaques führt [12].

Assoziation von Mutationen in *DNMT3A* und *TET2* mit Herzinsuffizienz

Nach diesen bahnbrechenden Entdeckungen wurde weltweit intensiv nach Assoziationen zwischen dem Auftreten von CHIP und weiteren Erkrankungen des Herzens gesucht. Ein interdisziplinäres Team aus Kardiolog*innen und Hämatolog*innen in Frankfurt widmete sich der chronischen Herzinsuffizienz nach Infarkt. Es konnte erstmals gezeigt werden, dass CHIP gehäuft bei Patient*innen mit chronischer ischämischer Herzinsuffizienz auftritt [13]. Besonders CHIP-Treibermutationen in den Genen *DNMT3A* und *TET2* waren betroffen. Patient*innen mit Herzinsuffizienz und mutiertem *DNMT3A* und *TET2* verstarben früher an ihrer Erkrankung und wurden

häufiger im Krankenhaus behandelt als Patient*innen ohne CHIP oder mit Mutationen in anderen CHIP-Genen. Keine anderen klinischen Basisparameter und Risikofaktoren und auch nicht der Schweregrad der Erkrankung zeigten Unterschiede. Die Größe des mutierten Blutzellklons korreliert mit einem schlechteren Verlauf („Dosisabhängigkeit“). Diese Abhängigkeit weist auf einen kausalen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von Blutzellmutationen in den genannten Genen und einer Herzinsuffizienz hin [13, 14]. Da Mutationen von *DNMT3A* und *TET2* bei Patient*innen mit Herzinsuffizienz häufig gefunden wurden, konnten die Autor*innen zum ersten Mal einen kritischen Wert der relevanten Klongröße für beide Gene bei dieser Erkrankung bestimmen. Der Wert lag deutlich unterhalb der Definitionsgröße von CHIP mit VAF > 2%. Bereits halb so große Klone (VAF > 1,13% für *DNMT3A* und VAF > 0,73% für *TET2*) zeigten einen negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben [14]. Die Abhängigkeit des Krankheitsverlaufs von der Anzahl mutierter Zellen konnte bereits bei Atherosklerose gezeigt werden [8]. Auch bei der Entwicklung myeloischer Neoplasien spielt die Klongröße eine wichtige Rolle, Personen mit VAF > 10% besitzen ein deutlich höheres Risiko [15].

» Bei Herzinsuffizienz spielen offensichtlich bereits kleine mutierte Blutzellklone eine entscheidende Rolle

Bei Patient*innen mit Herzinsuffizienz spielen offensichtlich bereits kleine mutierte Blutzellklone eine entscheidende Rolle. Außer *DNMT3A* und *TET2* konnten weitere Risikogene für Herzinsuffizienz gefunden werden, die auch zu klonaler Hämatopoese führen [4, 16]. Ultratiefe DNA-Sequenzierung in Blutzellen ermöglichte die akkurate Quantifizierung von Genmutationen mit einer VAF > 0,5% – weit unter der CHIP-Definitionsgrenze von VAF > 2% – und zeigte ein Spektrum der Mutationslandschaft in CHIP-Treibergenen bei Patient*innen mit Herzinsuffizienz [4, 16]. In einer Kohorte von 399 Patient*innen wurden kleine mutierte Klone bei nahezu 90% der Patient*innen gefunden; die hohe Prävalenz klonaler Hämatopoese betraf nahezu alle über 50-jäh-

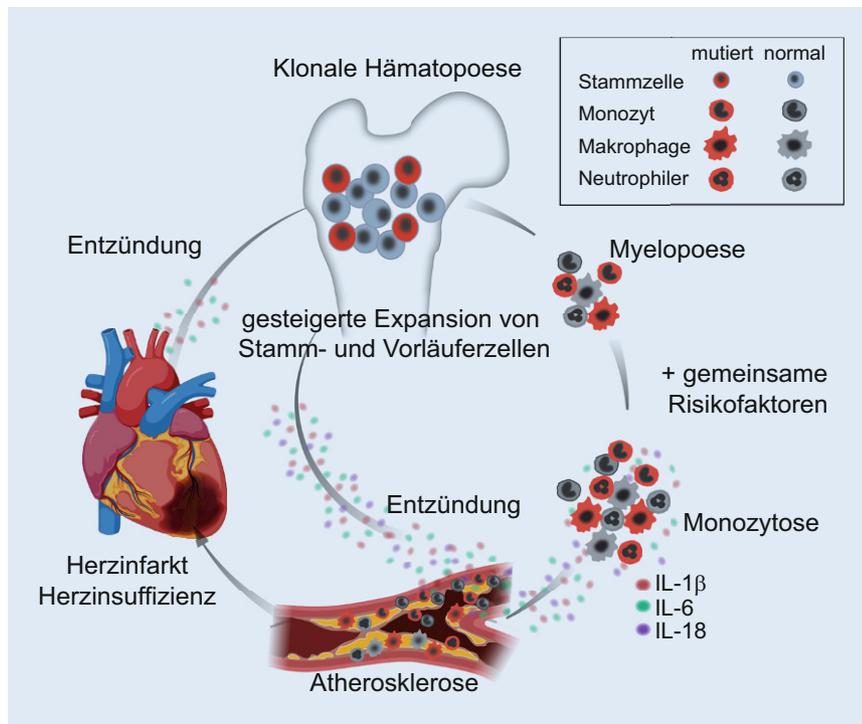


Abb. 3 ▲ Kreislauf von klonaler Hämatopoese und kardiovaskulären Erkrankungen. Klonale Hämatopoese entsteht aus mutierten Blutstammzellen, die einen Wachstumsvorteil erlangen. CHIP-mutierte Stammzellen differenzieren in mutierte myeloische Zellen (Monozyten, Makrophagen, Neutrophile), die zusammen mit anderen Risikofaktoren ein verändertes, proinflammatorisches Milieu durch gesteigerte Sekretion unter anderem der Zytokine IL-1 β , -6 und -18 und anderer Botenstoffe hervorrufen und andere Immunzellen anziehen. Das Zusammenspiel von zellulärer Infiltration und Zytokinfreisetzung unterstützt die Entstehung und Progression von Atherosklerose, koronarer Herzkrankheit und Dysfunktionen des Herzens nach Schädigung. Proinflammatorische Zytokine aktivieren aber auch die Hämatopoese (Rückkopplung) und unterstützen das Auswachsen des CHIP-mutierten Klon. Dieser Teufelskreis muss durchbrochen werden. *CHIP* „clonal hematopoiesis of indeterminate potential“ (klonale Hämatopoese von unbestimmtem Potenzial), *IL* Interleukin. (Die Abbildung wurde teilweise mit BioRender erstellt)

rigen Patient*innen. Viele Patient*innen präsentierten mehr als eine Mutation, manche sogar bis zu 12 Mutationen. Zusätzlich zu den Genen *DNMT3A* und *TET2* konnten Mutationen in sieben Risikogenen (*CBL*, *CEBPA*, *EZH2*, *GNB1*, *PHF6*, *SRSF2*, *SMC1A*) identifiziert werden, die mit einem kürzeren Gesamtüberleben von Patient*innen mit Herzinsuffizienz assoziiert sind. Dabei traten Mutationen in diesen Genen bereits gehäuft bei jüngeren Patient*innen auf. Die Hazard Ratio betrug 3,1 und war unabhängig von anderen Faktoren [4]. Sonstige klinische Parameter und Risikofaktoren waren unverändert zwischen Patient*innen mit und ohne klonaler Hämatopoese. Der Pathomechanismus bereits kleiner mutierter Blutzellklone ist bisher nicht bekannt und wird experimentell untersucht.

Die Assoziation von CHIP mit Herzinsuffizienz konnte in weiteren, unabhängigen Studien bestätigt werden und trifft auch für Patient*innen mit nichtschämischer Herzinsuffizienz zu [17]. Mausmodelle für Herzinsuffizienz zeigten, dass die Anwesenheit von *TET2*-mutierten myeloischen Zellen (Monozyten, Makrophagen) zu einer gesteigerten Produktion proinflammatorischer Zytokine (IL-1 β , IL-6) führte und die Herzmuskelregeneration und Herzfunktion negativ beeinflusste [18]. Erstaunlich war, dass in einem nichtbestrahlten Mausmodell die bloße Anwesenheit *TET2*-mutierter myeloischer Zellen spontan zu einer altersabhängigen Herzdysfunktion mit gesteigerter Hypertrophie und Fibrose führte, ohne zusätzliches ischämisches Ereignis oder externen Stimulus [19].

Einfluss von CHIP-Mutationen auf Monozyten und T-Zellen bei Patient*innen mit Aortenklappenstenose

Eine häufige Erkrankung des Herzens ist die Verengung der Aortenklappe (Aortenklappenstenose), für die es in vielen Fällen außer einer Transkatheteraortenklappenimplantation („transcatheter aortic valve implantation“ [TAVI]) keine Behandlungsmöglichkeit gibt. Auch hier spielt die Kalzifikation eine entscheidende Rolle. Patient*innen mit Aortenklappenstenose zeigten eine hohe Prävalenz für CHIP-Mutationen in *DNMT3A* und *TET2* [20]. Betroffene Patient*innen besaßen ein höheres Risiko, trotz TAVI-Behandlung frühzeitig zu versterben. Erste Langzeitbeobachtungen von Patient*innen nach TAVI deuten auf ein ähnliches Bild hin. Im peripheren Blut hatten diese Patient*innen einen erhöhten Anteil an nichtklassischen Monozyten (bei Patient*innen mit *TET2*-CHIP-Mutationen) und Th17-T-Zellen (bei Patient*innen mit *DNMT3A*-CHIP-Mutationen), beides proinflammatorische Immunzellen. Die Untersuchung der Monozyten von Patient*innen mit Aortenklappenstenose und *DNMT3A*- oder *TET2*-CHIP-Treibermutationen mittels modernster Einzelzell-RNA-Sequenzierung zeigte ein proinflammatorisches Genexpressionsprofil von unterschiedlichsten Zytokinen, Chemokinen und deren Rezeptoren im Vergleich zu Monozyten von Patient*innen ohne diese CHIP-Mutationen [21].

Funktionelle Studien zum Pathomechanismus mutierter Blutzelltypen

Die klinische Assoziation von CHIP mit unterschiedlichen Herz-Kreislauf-Erkrankungen konnte in den letzten Jahren in mehreren unabhängigen Studien unter Einschluss großer Kohorten eindrucksvoll bestätigt werden. Um diese wichtigen Erkenntnisse für die Entwicklung personalisierter und präzisionsmedizinischer Verfahren anwenden zu können, ist ein tief greifendes Verständnis der zugrunde liegenden Pathomechanismen nötig. Klonale Hämatopoese entsteht durch den Erwerb somatischer Mutationen in CHIP-assoziierten Treibergenen von Blut-

stammzellen im Knochenmark. Während der Regeneration aller Blutzelltypen durch Differenzierung von Stammzellen werden diese Mutationen an alle Tochterzellen weitergegeben. Da die Aufgaben der betroffenen Gene in den unterschiedlichen Differenzierungsstufen und reifen Blutzelltypen unterschiedlich sind, was zelltypspezifische Auswirkungen hat, ist auch der Phänotyp unterschiedlich ausgeprägt. Im Falle von Mutationen epigenetischer Regulatoren, wie DNMT3A oder TET2, die die Methylierung Hunderter Gene und damit ganzer Genexpressionsnetzwerke steuern, ist es nicht verwunderlich, dass unterschiedliche Mechanismen und Phänotypen in unterschiedlichen Zelltypen betroffen sind. Auch die Hämatopoese wird durch das Vorliegen von Mutationen beeinflusst, auch wenn weder die Anzahl noch die Verteilung reifer Blutzellen im peripheren Blut bei Patient*innen mit CHIP merklich verändert sind. Während die Frequenz *DNMT3A*-mutierter Zellen in allen Blutzelltypen und in Blutstammzellen ähnlich ist, werden *TET2*-Mutationen vor allem in myeloischen Blutzelllinien gefunden. Dieser Unterschied liegt einerseits an der Steuerung linienspezifischer Differenzierungsgene (Instruktion), andererseits auch an Selektionsmechanismen, die das Reifen bestimmter Blutzelltypen ermöglichen. Diese Vorgänge sind gen- und mutationsspezifisch und bisher nur bei ausgewählten Genen und Hotspot-Mutationen im Detail untersucht. Nichtsdestotrotz ist zu betonen, dass CHIP-Mutationen in Stamm- und Vorläuferzellen andere Wirkmechanismen auslösen als in reifen Zellen des myeloischen und lymphoiden Immunsystems. Letztere sind aber verantwortlich für die Vorgänge im peripheren Gewebe und beeinflussen maßgeblich die Gewebemöostase und Regeneration nach Schädigung. Daher ist es für die Entschlüsselung des Pathomechanismus von mutierten Blutzellen bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen notwendig, sich vornehmlich auf diese Mediatoren zu konzentrieren.

TET2

In funktionellen Studien wurden Mechanismen charakterisiert, die möglicherweise die Grundlage dafür bilden, wie

CHIP-mutierte Blutzellen die Entwicklung kardiovaskulärer und anderer CHIP-assoziiierter Erkrankungen beeinflussen (■ Tab. 1). Studien bei Mensch und Maus erbrachten den funktionellen Beweis für die unterschiedlichen Einflüsse bestimmter Mutationen in CHIP-Treibergenen auf diese Erkrankungen. Diesbezüglich ist *TET2* das am besten verstandene Gen. *TET2* codiert für eine Methylcytosindioxygenase, die die Umwandlung von 5-Methylcytosin zu 5-Hydroxymethylcytosin auf der DNA steuert [22]. *TET2* reguliert den DNA-Methylierungs-Zustand und damit die Expression vieler Gene. Der Verlust von *TET2* bedingt eine gesteigerte Repopulationsaktivität und Expansion von Blutstammzellen und eine Instruktion zur Differenzierung in myelomonozytäre Zellen [23]. Personen mit *TET2*-CHIP-Treibermutation zeigten einen 2-fach erhöhten IL-8-Spiegel [8]. *TET2*-Mutationen führen zu leicht erhöhten Leukozytenzahlen im Knochenmark und einer erhöhten Anzahl an Stamm- und Vorläuferzellen

bei Patient*innen mit Herzinsuffizienz, wohingegen Patient*innen mit *DNMT3A*-Mutationen diese Veränderungen im Knochenmark nicht präsentierten [24]. Ein wiederkehrender Pathomechanismus wurde in Mausmodellen unterschiedlicher CHIP-assoziiierter Erkrankungen bei der genetischen Abschaltung von *TET2* in Blutzellen identifiziert: Die Inaktivierung von *TET2* führt in Monozyten und Makrophagen zu einer gesteigerten NLRP3-Inflammasom-vermittelten Bildung von IL-1 β und zur gesteigerten Expression proinflammatorischer Zytokine (wie IL-6 und IL-18) und Chemokine (Cxcl1, Cxcl2, Cxcl3; [11, 18, 25]). Regulatorische T-Zellen nach Abschaltung von *TET2* wandeln ihre regulatorische Funktion in eine Effektorfunktion um, was zum proinflammatorischen Phänotyp beiträgt [26].

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

Tab. 1 Funktionelle Studien zum kausalen Zusammenhang zwischen CHIP-Mutationen und nicht-hämatologischen Erkrankungen in Mausmodellen			
Erkrankung	Gen	Referenz	Mausmodell
Atherosklerose	<i>TET2</i>	[8, 11]	1. Transplantation von hämatopoetischen Stamm-/Vorläuferzellen aus CHIP-Gen-Knock-out-Mäusen oder nach CRISPR/Cas9-Modifikation in bestrahlte/nichtbestrahlte Empfängermäuse 2. Rekonstitution des Blutsystems mit CHIP-mutierten Zellen 3. Induktion des Erkrankungsmodells 4. Pathophysiologische und molekulare Analysen
Herzinsuffizienz Herzinfarkt Kardiomyopathie	<i>DNMT3A</i>	[25]	
	<i>TET2</i>	[18, 19]	
	<i>JAK2</i>	[37]	
	<i>PPM1D</i>	[39]	
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	<i>TET2</i>	[42]	
Diabetes mellitus Typ 2	<i>TET2</i>	[50]	

CHIP „clonal hematopoiesis of indeterminate potential“ (klonale Hämatopoese von unbestimmtem Potenzial), *CRISPR/Cas9* „clustered regularly interspaced short palindromic repeats/CRISPR-associated protein 9“

DNMT3A

Das mit Abstand am häufigsten mutierte CHIP-Treibergen ist *DNMT3A*, das vor allem altersassoziiert mit erhöhter Prävalenz auftritt [6, 7]. Die DNA-Methyltransferase *DNMT3A* steuert die Methylierung von DNA und damit die Expression ganzer Genetzwerke. Das Fehlen von *DNMT3A* führt zur Akkumulation von Blutstammzellen und einer gestörten Differenzierung, was im Alter und in hämatologischen Stresssituationen (chronische Entzündung, Transplantation) besonders gesteigert wird [27, 28]. Die Anwesenheit von *DNMT3A*-mutierten Blutzellen in Mausmodellen für Herzinsuffizienz verursachte eine erhöhte Fehlfunktion des Herzens mit Fibrose durch die Bildung von *Cxcl1*, *Cxcl2*, *IL-6* und *Ccl5*, wobei die *IL-1β*-Expression nicht verändert war [25]. Die *DNMT3A*-Defizienz unterstützt einen proatherogenen Phänotyp in Immunzellen, beispielsweise die Aktivierung von Mastzellen und eine Steigerung der Interferon(IFN)- γ -Produktion in T-Zellen [29–31]. Bei Patient*innen mit Aortenklappenstenose und Mutationen in *DNMT3A* konnte gezeigt werden, dass Mutationen die Polarisierung von T-Zellen zu einem proinflammatorischen Phänotyp begünstigen, was zur Entstehung von Atherosklerose und kardiovaskulären Erkrankungen beiträgt [21, 32]. Die genaue Rolle von *DNMT3A*-Mutationen in unterschiedlichen Immunzelltypen bei der Entstehung und Progression kardiovaskulärer Erkrankungen ist Gegenstand intensiver Forschung.

JAK2

JAK2 ist eine Tyrosinkinase, die an unterschiedlichen Signalwegen von Zytokinrezeptoren beteiligt ist und eine zentrale Rolle in der Blutzellproduktion durch Regulation von Zellwachstum und Teilung spielt. Unterschiedliche Studien konnten eine Beteiligung von *JAK2* bei der Entwicklung von Atherosklerose zeigen [33, 34]. *JAK2* ist bei Personen mit klonaler Hämatopoese relativ häufig mutiert und führt zur Expansion von Blutstammzellen. Frühere Studien zeigten bereits, dass Patient*innen mit der Hotspot-Mutation *JAK2* V617F, die zu einer konstitutiv aktiven Kinase führt, ein höheres Risiko für Thrombosen besitzen [35]. Mausstudien demonstrierten eine Differenzierungsdrift durch *JAK2* V617F hin zu Monozyten und Granulozyten, zudem eine gesteigerte proinflammatorische Aktivierung dieser Blutzellen. Mausmodelle mit *JAK2*-V617F-mutierten Blutzellen zeigten eine Beschleunigung der Atherosklerose und Instabilität der Plaques [36, 37].

Mutationen nach Tumorthherapie (*PPM1D*, *TP53*)

Patient*innen mit Krebserkrankung entwickeln gehäuft therapieabhängige klonale Hämatopoese und myeloische Neoplasien durch Mutationen in Genen, die an DNA-Reparatur-Mechanismen beteiligt sind. Mutationen im Exon 6 der Proteinphosphatase *PPM1D* führen zu einem Funktionsgewinn durch Stabilisierung des Proteins und zum Auswachsen eines mutierten Klons nach Chemotherapie [38].

Tumorthérapien sind auch mit dem Auftreten von Herzfunktionsstörungen assoziiert. Nun konnte ein Herzinsuffizienzmodell der Maus, ausgelöst durch die Infusion von Angiotensin II, mit *PPM1D*-mutierten Blutzellen eine gestörte Remodellierung des Herzens zeigen [39]. Dabei spielten vor allem *PPM1D*-mutierte Makrophagen eine zentrale Rolle. Diese Zellen hatten eine gestörte Aktivierung der DNA-Schadensreparatur und bildeten mehr reaktive Sauerstoffspezies und proinflammatorische Zytokine *IL-1β* und *IL-18*. Die Verwendung eines *NLRP3*-Inflammasom-Inhibitors konnte den kardialen Phänotyp, der durch die Anwesenheit von *PPM1D*-mutierten Blutzellen verstärkt wurde, verbessern.

» Eine durch Tumorthherapie begünstigte klonale Hämatopoese kann zur kardialen Dysfunktion beitragen

Ein ähnliches Beispiel sind *CHIP*-Mutationen im Tumorsuppressorgen *TP53* [40]. Auch hier finden sich *CHIP*-Klone gehäuft bei Patient*innen mit Krebserkrankung nach Therapie. Blutstamm- und Vorläuferzellen mit mutiertem *TP53* sind besonders resistent gegen genotoxischen Stress, ausgelöst durch die Therapie, und erlangen ihre klonale Dominanz gegenüber nicht-mutierten Stammzellen. *CHIP*-Mausmodelle mit *TP53*-mutierten Blutzellen zeigten nach Behandlung mit Doxorubicin, dass besonders neutrophile Granulozyten ins Herz einwandern und die durch Doxorubicin verursachte kardiale Toxizität begünstigen. Dies ist verstärkt bei Vorliegen von *TP53*-*CHIP*-Mutationen.

Diese funktionalen Daten zeigen, dass die therapieinduzierte klonale Hämatopoese – ausgelöst durch bestimmte Mutationen und begünstigt durch Medikamente bei der Krebstherapie – zur kardialen Dysfunktion beitragen kann, wie sie gehäuft bei Patient*innen mit Krebserkrankung auftritt, und dass hier eine antiinflammatorische Therapie möglicherweise gezielt helfen könnte.

Den Teufelskreis durchbrechen

Bestimmte *CHIP*-Treibermutationen, beispielsweise in *TET2*, verursachen ein pro-

inflammatorisches Milieu, ausgelöst durch die gesteigerte Produktion von myeloischen Zellen, die zu Makrophagen differenzieren und vermehrt Zytokine wie IL-1 β , IL-6 und IL-18 sezernieren. Diese proinflammatorischen Zytokine und die mutierten myeloischen Zellen sind nicht nur an der Verstärkung von kardiovaskulären Vorgängen beteiligt, sondern beeinflussen auch die Hämatopoese. Kardiovaskuläre Erkrankungen tragen auch zu einer Aktivierung der Hämatopoese bei [41]. Diese Rückkopplungsmechanismen, ausgelöst durch inflammatorische Signale und CHIP-assoziierte Erkrankungen, führen zu einer Aktivierung von Blutstamm- und Vorläuferzellen und begünstigen unter anderem die klonale Expansion mutierter Blutstammzellen, was zu einer Verstärkung des Effekts der klonalen Hämatopoese führt (Abb. 3). Dieser Kreislauf muss durchbrochen werden, um zukünftig das erhöhte Risiko CHIP-assoziiierter Erkrankungen therapeutisch zu unterdrücken [9].

Weitere nicht-hämatologische Erkrankungen unter dem Einfluss von CHIP

Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung

Eine kürzlich veröffentlichte Studie zeigte einen Zusammenhang zwischen CHIP und chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD; [42]). Die COPD ist die weltweit vierthäufigste Todesursache. Ihre pathophysiologischen Ursachen sind vielfältig, auch hier sind Zellen des angeborenen und adaptiven Immunsystems sowie erhöhte Spiegel proinflammatorischer Zytokine entscheidend beteiligt. Die wichtigsten Risikofaktoren Rauchen und Alter tragen maßgeblich zur veränderten entzündlichen Pathophysiologie in der Entstehung und Progression von COPD bei [43]. Diese Risikofaktoren sind auch bei CHIP beteiligt. Personen mit CHIP haben ein 1,6- bzw. 2,2-fach erhöhtes Risiko, eine moderate bis schwere bzw. schwere bis sehr schwere COPD zu entwickeln. Dabei war das Vorliegen von CHIP mit einem ähnlichen Risiko der COPD-Entwicklung verbunden wie Rauchen. Die Autoren konnten in dieser Studie auch einen schwachen, aber signifikanten Zusammenhang zwi-

schen der Menge des Zigarettenkonsums und CHIP ermitteln. Das Fehlen von TET2 in Blutstammzellen zeigte im Mausmodell für COPD eine gesteigerte Lungeninfiltration von Immunzellen, gesteigerte IFN- und reduzierte TGF β -Signalweitergabe in diesen Immunzellen und eine beschleunigte Emphysementwicklung in der Lunge.

Wir konnten in einer kleinen Kohorte von Patient*innen mit COPD von unterschiedlichem Schweregrad die hohe Inzidenz von CHIP bestätigen, wobei auch in unserer Kohorte *DNMT3A* das mit Abstand am häufigsten betroffene Gen war [44]. Da CHIP-Treibermutationen in *DNMT3A* meist zu einem Funktionsverlust führen, zeigte die genetische Abschaltung von *DNMT3A* in Makrophagen eine gesteigerte Produktion von IL-6 und Tumor-Nekrose-Faktor α und eine globale Hypomethylierung im Genom. Betroffen waren dabei interessanterweise keine Gene, die für Zytokine und Chemokine codieren, sondern solche für metabolische Regulatoren, wie „phospholipase D family member 5“ (PLD5). Die PLD5-Expression korrelierte mit gesteigertem Glycerophosphocholin, proinflammatorischen Zytokinen und reduzierter Lungenfunktion bei Patient*innen mit COPD [44].

Infektionskrankheiten

CHIP ist nicht nur mit chronischen Erkrankungen des Herzens oder der Lunge assoziiert, sondern auch mit Infektionskrankheiten. Personen mit Humanimmunodeficiency-virus(HIV)-Infektion wiesen eine 2-fach erhöhte Prävalenz für CHIP auf [45, 46]. Interessanterweise sind Mutationen im Gen *ASXL1* bei Patient*innen mit HIV-Infektion sehr häufig der Auslöser für CHIP. Auch werden *ASXL1*- und *DNMT3A*-Mutationen gehäuft bei HIV-Patient*innen mit myelodysplastischem Syndrom gefunden und gehen mit einer schlechteren Prognose einher [47]. Der Einfluss von CHIP könnte unter anderem erklären, warum Patient*innen mit HIV-Infektion ein erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen haben.

Erste Hinweise gibt es auch für einen Zusammenhang zwischen CHIP und akuten Infektionen. CHIP-Träger nach Severe-acute-respiratory-syndrome-coronavirus-type-2(SARS-CoV-2)-Infektion hatten öf-

ter einen schweren Krankheitsverlauf [48]. CHIP ist assoziiert mit einem erhöhten Risiko einer Clostridien- oder Streptokokken/Enterokokken-Infektion. Der Zusammenhang von CHIP mit einem schweren Krankheitsverlauf nach SARS-CoV-2-Infektion konnte in einer anderen Studie allerdings nicht bestätigt werden [49]. Weitere Untersuchungen sind nötig, um den Mechanismus zwischen CHIP-mutierten Immunzellen und Infektionen zu verstehen.

Diabetes

Bereits in frühen Studien wurde über ein gehäuftes Auftreten von CHIP und Diabetes mellitus Typ 2 berichtet [7, 8]. Jose Fuster et al. konnten zeigen, dass die alters- und gewichtsabhängige Insulinresistenz in Mäusen durch den Funktionsverlust von *TET2* in Blutzellen gesteigert ist. Die metabolische Fehlfunktion geht mit einer erhöhten Expression von IL-1 β im weißen Fettgewebe einher und kann durch Inflammationssomnhibitoren blockiert werden [50].

Auf dem Weg zur personalisierten Medizin

Das Wissen über den CHIP-Status einer Patient*in wird zukünftig die Therapieentscheidungen in Bezug auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen beeinflussen, wie es bereits für andere Risikofaktoren gilt, beispielsweise mit Blick auf die Gabe von Statinen. Wie bereits in der Krebstherapie wird auch bei kardiovaskulären oder pulmonalen Erkrankungen ein genetisches Screening breiten Einzug finden. Die Sequenzierung des Genoms ermöglicht die Evaluation des genetischen Risikos von Keimbahn- und somatischen Varianten. Vererbte genetische Polymorphismen („single nucleotide polymorphisms“ [SNP]) in Zytokinsignalgenen wurden identifiziert, die den Einfluss von CHIP bei Patient*innen mit kardiovaskulären Erkrankungen modulieren [51]. Genetische Assoziationsstudien haben SNP gefunden, die mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen korrelieren, deren biologische Bedeutung aber häufig noch unverständlich ist, da sie in nicht-proteincodierenden Regionen des Genoms auftreten (Übersichtsartikel [52]). Der technologische Fortschritt und die sinkenden Kosten werden die Einbin-

derung und Interpretation von Daten der DNA-Sequenzierung in die Risikostratifizierung von CHIP-assoziierten Erkrankungen ermöglichen.

Ein detailliertes Verständnis des kausalen Wirkmechanismus bestimmter CHIP-Mutationen in unterschiedlichen Immunzellen bei CHIP-assoziierten Erkrankungen ist nötig. Die Beteiligung der inflammationsvermittelten IL-1 β -Sezernierung von Makrophagen mit CHIP-Mutationen in *TET2* ist ein wiederkehrendes Muster bei unterschiedlichen entzündlichen CHIP-assoziierten Erkrankungen. In der multizentrischen klinischen Studie CANTOS, in der mehr als 10.000 Patient*innen nach Herzinfarkt eingeschlossen waren, wurde die Wirkung von Canakinumab, einem blockierenden Antikörper gegen IL-1 β , getestet. In einer Subanalyse der Patient*innen auf das Vorliegen von CHIP stellte sich heraus, dass Patient*innen mit *TET2*-Mutation ein wesentlich besseres Ansprechen auf die Therapie zeigten als Patient*innen mit anderen CHIP-Mutationen oder ohne Mutation [53]. Da es sich um eine retrospektive Analyse handelt, sollten diese vielversprechenden Daten in zukünftigen Studien bestätigt werden. Sicherlich sind weitere Mechanismen beteiligt, die andere Immunzellen mit spezifischen Mutationen in bestimmten CHIP-Genen einschließen.

» Es ist noch keine Therapie etabliert, die den CHIP-mutierten Blutzellklon gezielt angreift

Es gibt noch keine generellen Leitlinien dahingehend, welche Patient*innen mit CHIP von einer Therapie profitieren. Bei kardiovaskulären Erkrankungen wurde gezeigt, dass die Größe des mutierten Klons mit einem erhöhten Risiko korreliert. Auch wurde für einzelne betroffene Gene das Risiko bestimmter Herz-Kreislauf-Erkrankungen ermittelt, eine klare Risikostratifizierung fehlt aber noch. Es gibt auch noch keine Therapie, die den CHIP-mutierten Blutzellklon gezielt angreift. Neueste Studien deuten an, welche Strategien möglicherweise verfolgt werden können. Die Gabe von Vitamin C reduzierte die gesteigerte Selbsterneuerung von *TET2*-mutierten Blutzellklonen durch die Wiederherstellung der *TET2*-Funktion [54]. Rapamycin,

ein mTOR-Inhibitor, blockierte gezielt die Expansion von *ASXL1*-mutierten Stammzellen [55]. Auch könnten altersabhängige Veränderungen im Knochenmarksmikromilieu eine Zielstruktur für zukünftige Therapien darstellen [56]. Diese Ansätze könnten auch als präventive Maßnahmen gegen die Entwicklung von Leukämien und kardiovaskulären Erkrankungen eingesetzt werden.

Ausblick und Herausforderungen

Obwohl somatische Mutationen in CHIP-Klonen wiederkehrend bestimmte Gene betreffen und deren Funktion experimentell gut verstanden ist, findet man in 40 % der Fälle von klonaler Hämatopoese keine Mutation in einem bekannten CHIP-Treiber. Bisher unbekannte CHIP-assoziierte Gene und Mechanismen der klonalen Dominanz sowie deren Beteiligung an CHIP-assoziierten Erkrankungen müssen entschlüsselt werden. Auch tragen Klone mit CHIP-Treibermutation andere Mutationen, die möglicherweise erkrankungsrelevant sind, aber selbst nicht an der Entwicklung des CHIP-Klons beteiligt sind. Wie diese Mutationen assoziierte Erkrankungen beeinflussen, ist unbekannt. Wenig weiß man bisher über CHIP-Klone mit chromosomalen Mosaiken und deren Beteiligung und Auswirkung auf nicht-hämatologische Erkrankungen. Die meisten Gewebe unseres Körpers entwickeln im Alter eine Mosaikstruktur aus unterschiedlich mutierten Klonen. Welche Auswirkungen sie auf die Integrität und Gesundheit des Organismus haben und inwieweit damit Erkrankungen assoziiert sind, die nicht unmittelbar das betroffene Organ betreffen, ist weitgehend unerforscht.

CHIP ist ein hoher Risikofaktor für Alterserkrankungen. Trotzdem entwickeln nur einige Personen mit CHIP hämatologische oder kardiovaskuläre Erkrankungen. Wir brauchen weitere Prädiktoren für CHIP-assoziierte klinische Konsequenzen. Dies würde auch helfen, die mechanistischen Wechselwirkungen zu verstehen. Longitudinale Untersuchungen könnten den Prozess von Mutationsereignis, klonaler Expansion bis zum klinischen Outcome untersuchen. Augenscheinlich ist, dass weitere funktionelle und mechanistische Studien in geeigneten Modellsystemen nötig

sind, um die gesundheitsrelevanten Folgen von klonaler Hämatopoese in naher Zukunft therapeutisch angehen zu können.

Fazit für die Praxis

- Die klonale Hämatopoese von unbestimmtem Potenzial (CHIP) ist mit Atherosklerose und koronarer Herzkrankheit, ischämischer und nicht-ischämischer Herzinsuffizienz sowie Aortenklappenstenose assoziiert.
- Zudem besteht ein Zusammenhang mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung, Infektionskrankheiten und Diabetes.
- Es gilt, die Rückkopplungsmechanismen unter Beteiligung von CHIP-bedingtem proinflammatorischem Milieu, CHIP-assoziierten Erkrankungen und begünstigter klonaler Expansion mutierter Blutzellklone zu durchbrechen, um das erhöhte Risiko CHIP-assoziierten Erkrankungen therapeutisch zu unterdrücken.
- Das Wissen über den CHIP-Status einer Patient*in wird zukünftig die Therapieentscheidungen in Bezug auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen und anderer CHIP-assoziierten Erkrankungen beeinflussen.
- Aktuell gibt es noch keine generellen Leitlinien dahingehend, welche Patient*innen mit CHIP von einer Therapie profitieren. Eine klare Risikostratifizierung fehlt noch, ebenso eine Therapie, die den CHIP-mutierten Blutzellklon gezielt angreift. Neueste Studien deuten auf mögliche Strategien hin.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Michael A. Rieger, PhD
Medizinische Klinik 2, Hämatologie/Onkologie,
Klinikum der Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt am Main,
Deutschland
m.rieger@em.uni-frankfurt.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M.A. Rieger gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden vom Autor keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Hier steht eine Anzeige.



Literatur

- Martincorena I, Campbell PJ (2015) Somatic mutation in cancer and normal cells. *Science* 349(6255):1483–1489
- Lee-Six H, Olafsson S, Ellis P et al (2019) The landscape of somatic mutation in normal colorectal epithelial cells. *Nature* 574(7779):532–537
- Steensma DP, Bejar R, Jaiswal S et al (2015) Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes. *Blood* 126(1):9–16
- Kiefer KC, Cremer S, Pardali E et al (2021) Full spectrum of clonal haematopoiesis-driver mutations in chronic heart failure and their associations with mortality. *ESC Heart Fail* 8(3):1873–1884
- Young AL, Challen GA, Birmann BM et al (2016) Clonal haematopoiesis harbouring AML-associated mutations is ubiquitous in healthy adults. *Nat Commun* 7:12484
- Genovese G, Köhler AK, Handsaker RE et al (2014) Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. *N Engl J Med* 371(26):2477–2487
- Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J et al (2014) Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med* 371(26):2488–2498
- Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ et al (2017) Clonal hematopoiesis and risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *N Engl J Med* 377(2):111–121
- Pardali E, Dimmeler S, Zeiher AM et al (2020) Clonal hematopoiesis, aging, and cardiovascular diseases. *Exp Hematol* 83:95–104
- Libby P, Sidlow R, Lin AE et al (2019) Clonal hematopoiesis: crossroads of aging, cardiovascular disease, and cancer: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 74(4):567–577
- Fuster JJ, MacLauchlan S, Zuriaga MA et al (2017) Clonal hematopoiesis associated with TET2 deficiency accelerates atherosclerosis development in mice. *Science* 355(6327):842–847
- Libby P (2021) Inflammation in atherosclerosis—no longer a theory. *Clin Chem* 67(1):131–142
- Dorsheimer L, Assmus B, Rasper T et al (2019) Association of mutations contributing to clonal hematopoiesis with prognosis in chronic ischemic heart failure. *JAMA Cardiol* 4(1):25–33
- Assmus B, Cremer S, Kirschbaum K et al (2021) Clonal haematopoiesis in chronic ischaemic heart failure: prognostic role of clone size for DNMT3A- and TET2-driver gene mutations. *Eur Heart J* 42(3):257–265
- Abelson S, Collord G, Ng SWK et al (2018) Prediction of acute myeloid leukaemia risk in healthy individuals. *Nature* 559(7714):400–404
- Cremer S, Kirschbaum K, Berkowitsch A et al (2020) Multiple somatic mutations for clonal hematopoiesis are associated with increased mortality in patients with chronic heart failure. *Circ Genom Precis Med* 13(4):e3003
- Pascual-Figal DA, Bayes-Genis A, Díez-Díez M et al (2021) Clonal hematopoiesis and risk of progression of heart failure with reduced left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 77(14):1747–1759
- Sano S, Oshima K, Wang Y et al (2018) Tet2-mediated clonal hematopoiesis accelerates heart failure through a mechanism involving the IL-1 β /NLRP3 inflammasome. *J Am Coll Cardiol* 71(8):875–886
- Wang Y, Sano S, Yura Y et al (2020) Tet2-mediated clonal hematopoiesis in nonconditioned mice

Influence of clonal hematopoiesis on non-hematological diseases and aging processes

The occurrence of clonal hematopoiesis, caused by acquired somatic mutations of leukemia-associated genes in blood stem cells is very common in the population and increases with age. Besides an increased risk of developing myeloid neoplasms, an unexpected causal relationship between clonal hematopoiesis and cardiovascular diseases was recently discovered. Clonal hematopoiesis presents as a new independent and strong risk factor for cardiovascular diseases, such as atherosclerosis, coronary heart disease, heart failure, aortic valve stenosis and stroke, which from a medical perspective should no longer be ignored. Worldwide intensive research for associations of clonal hematopoiesis with other age-related and infectious diseases identifies increasingly more illnesses that are influenced by the presence of mutated blood cells. Current data describe a fatal vicious circle, initiated by somatic blood cell mutations, which accelerate the progression of associated diseases in a proinflammatory way and feed-back to hematopoiesis leading to a further enlargement of the mutated blood cell clone. First experimental treatment approaches to break this vicious circle are discussed here. The causal relationship and the underlying pathomechanisms are now at the center of research interest in order to rapidly establish risk stratification and therapeutic measures for the benefit of patients in the near future.

Keywords

Cardiovascular diseases · Heart failure · Aortic valve stenosis · Pulmonary disease, chronic obstructive · Atherosclerosis

- accelerates age-associated cardiac dysfunction. *JCI Insight* 5(6):e135204
- Mas-Peiro S, Hoffmann J, Fichtlscherer S et al (2020) Clonal haematopoiesis in patients with degenerative aortic valve stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J* 41(8):933–939
 - Abplanalp WT, Mas-Peiro S, Cremer S et al (2020) Association of clonal hematopoiesis of indeterminate potential with inflammatory gene expression in patients with severe degenerative aortic valve stenosis or chronic posts ischemic heart failure. *JAMA Cardiol* 5(10):1–6
 - Ko M, Huang Y, Jankowska AM et al (2010) Impaired hydroxylation of 5-methylcytosine in myeloid cancers with mutant TET2. *Nature* 468(7325):839–843
 - Delhommeau F, Dupont S, Della Valle V et al (2009) Mutation in TET2 in myeloid cancers. *N Engl J Med* 360(22):2289–2301
 - Dorsheimer L, Assmus B, Rasper T et al (2020) Hematopoietic alterations in chronic heart failure patients by somatic mutations leading to clonal hematopoiesis. *Haematologica* 105(7):e328–e332
 - Sano S, Oshima K, Wang Y et al (2018) CRISPR-mediated gene editing to assess the roles of Tet2 and Dnmt3a in clonal hematopoiesis and cardiovascular disease. *Circ Res* 123(3):335–341
 - Yue X, Lio C-WJ, Samaniego-Castruita D et al (2019) Loss of TET2 and TET3 in regulatory T cells unleashes effector function. *Nat Commun* 10(1):2011
 - Challen GA, Sun D, Jeong M et al (2011) Dnmt3a is essential for hematopoietic stem cell differentiation. *Nat Genet* 44(1):23–31
 - Zhang X, Su J, Jeong M et al (2016) DNMT3A and TET2 compete and cooperate to repress lineage-specific transcription factors in hematopoietic stem cells. *Nat Genet* 48(9):1014–1023
 - Gamper CJ, Agoston AT, Nelson WG et al (2009) Identification of DNA methyltransferase 3a as a T cell receptor-induced regulator of th1 and th2 differentiation. *J Immunol* 183(4):2267
 - Li X, Zhang Q, Ding Y et al (2016) Methyltransferase Dnmt3a upregulates HDAC9 to deacetylate the kinase TBK1 for activation of antiviral innate immunity. *Nat Immunol* 17(7):806–815
 - Leoni C, Montagner S, Rinaldi A et al (2017) Dnmt3a restrains mast cell inflammatory responses. *Proc Natl Acad Sci USA* 114(8):E1490–E1499
 - Abplanalp WT, Mas-Peiro S, Cremer S et al (2020) Association of clonal hematopoiesis of indeterminate potential with inflammatory gene expression in patients with severe degenerative aortic valve stenosis or chronic posts ischemic heart failure. *JAMA Cardiol* 5(10):1170–1175
 - Kirabo A, Embury J, Kiss Ret al (2011) The stilbenoid tyrosine kinase inhibitor, G6, suppresses Jak2-V617F-mediated human pathological cell growth in vitro and in vivo. *J Biol Chem* 286(6):4280–4291
 - Sivasubramaniyam T, Schroer SA, Li A et al (2017) Hepatic JAK2 protects against atherosclerosis through circulating IGF-1. *JCI Insight* 2(14):e93735
 - Xavier SG, Gadelha T, Rezende SM et al (2011) JAK2V617F mutation in patients with thrombosis: to screen or not to screen? *Int J Lab Hem* 33(2):117–124
 - Wang W, Liu W, Fidler T et al (2018) Macrophage inflammation, erythrophagocytosis, and accelerated atherosclerosis in Jak2 V617F mice. *Circ Res* 123(11):e35–e47
 - Sano S, Wang Y, Yura Y et al (2019) JAK2V617F-mediated clonal hematopoiesis accelerates pathological remodeling in murine heart failure. *JACC Basic Transl Sci* 4(6):684–697
 - Hsu JI, Dayaram T, Tovy A et al (2018) PPM1D mutations drive clonal hematopoiesis in response to cytotoxic chemotherapy. *Cell Stem Cell* 23(5):700–713.e6
 - Yura Y, Miura-Yura E, Katanasaka Y et al (2021) The cancer therapy-related clonal hematopoiesis driver gene Ppm1d promotes inflammation and

- non-ischemic heart failure in mice. *Circ Res* 129(6):684–698
40. Sano S, Wang Y, Ogawa H et al (2021) TP53-mediated therapy-related clonal hematopoiesis contributes to doxorubicin-induced cardiomyopathy by augmenting a neutrophil-mediated cytotoxic response. *JCI Insight* 6(13):e146076
41. Heyde A, Rohde D, McAlpine CS et al (2021) Increased stem cell proliferation in atherosclerosis accelerates clonal hematopoiesis. *Cell* 184(5):1348–1361.e22
42. Miller PG, Qiao D, Rojas-Quintero J et al (2022) Association of clonal hematopoiesis with chronic obstructive pulmonary disease. *Blood* 139(3):357–368
43. Sakornsakolpat P, Prokopenko D, Lamontagne M et al (2019) Genetic landscape of chronic obstructive pulmonary disease identifies heterogeneous cell-type and phenotype associations. *Nat Genet* 51(3):494–505
44. Kuhnert S, Mansouri S, Rieger MA et al (2022) Association of clonal hematopoiesis of indeterminate potential with inflammatory gene expression in patients with COPD. *Cells* 11(13):2121
45. Dharan NJ, Yeh P, Bloch M et al (2021) HIV is associated with an increased risk of age-related clonal hematopoiesis among older adults. *Nat Med* 27(6):1006–1011
46. Bick AG, Popadin K, Thorball CW et al (2022) Increased prevalence of clonal hematopoiesis of indeterminate potential amongst people living with HIV. *Sci Rep* 12(1):577
47. Kaner JD, Thibaud S, Jasra S et al (2019) HIV portends a poor prognosis in myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma* 60(14):3529–3535
48. Bolton KL, Koh Y, Foote MB et al (2021) Clonal hematopoiesis is associated with risk of severe Covid-19. *Nat Commun* 12(1):5975
49. Hameister E, Stolz SM, Fuhrer Y et al (2020) Clonal hematopoiesis in hospitalized elderly patients with COVID-19. *Hemasphere* 4(4):e453
50. Fuster JJ, Zuriaga MA, Zorita V et al (2020) TET2-loss-of-function-driven clonal hematopoiesis exacerbates experimental insulin resistance in aging and obesity. *Cell Rep* 33(4):108326
51. Bick AG, Pirruccello JP, Griffin GK et al (2020) Genetic interleukin 6 signaling deficiency attenuates cardiovascular risk in clonal hematopoiesis. *Circulation* 141(2):124–131
52. Patel AP, Natarajan P (2019) Completing the genetic spectrum influencing coronary artery disease: from germline to somatic variation. *Cardiovasc Res* 115(5):830–843
53. Svensson EC, Madar A, Campbell CD et al (2022) TET2-driven clonal hematopoiesis and response to canakinumab: an exploratory analysis of the CANTOS randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 7(5):521–528
54. Cimmino L, Dolgalev I, Wang Y et al (2017) Restoration of TET2 function blocks aberrant self-renewal and leukemia progression. *Cell* 170(6):1079–1095.e20
55. Fujino T, Goyama S, Sugiura Y et al (2021) Mutant ASXL1 induces age-related expansion of phenotypic hematopoietic stem cells through activation of Akt/mTOR pathway. *Nat Commun* 12(1):1826
56. Valletta S, Thomas A, Meng Y et al (2020) Micro-environmental sensing by bone marrow stroma identifies IL-6 and TGFβ1 as regulators of hematopoietic ageing. *Nat Commun* 11(1):4075

MED UPDATE SEMINARE

2022/2023

Endokrino Update 2022

3. Endokrinologie-Update-Seminar
16.–17. September 2022
 Berlin und Livestream

Wiss. Leitung:

Prof. Dr. Matthias Blüher, Leipzig
 Prof. Dr. Jörg Bojunga, Frankfurt a. M.
 Prof. Dr. Martin Fassnacht, Würzburg
 Prof. Dr. Dr. Dagmar Führer, Essen

*Unter der Schirmherrschaft der DGIM,
 DGFF (Lipid-Liga)*

www.endokrino-update.com

Internisten Update 2022

17. DGIM-Internisten-Update-Seminar
11.–12. November 2022
 München und Livestream

18.–19. November 2022
 Wiesbaden und Livestream

18.–19. November 2022
 Hamburg und Livestream

02.–03. Dezember 2022
 Berlin und Livestream

02.–03. Dezember 2022
 Köln und Livestream

Wiss. Leitung:

Prof. Dr. Christian Ell, Wiesbaden
 Prof. Dr. Dr. Dagmar Führer, Essen
 Prof. Dr. Jan Christoph Galle, Lüdenscheid
 Prof. Dr. Gerd Hasenfuß, Göttingen
 Prof. Dr. Edelgard Lindhoff-Last, Frankfurt
 Prof. Dr. Lothar Kanz, Tübingen
 Prof. Dr. Bernhard Manger, Erlangen
 Prof. Dr. Werner Scherbaum, Düsseldorf
 Prof. Dr. Tobias Welte, Hannover

Unter der Schirmherrschaft der DGIM

www.internisten-update.com

Diabetes Update 2023

18. Diabetologie-Update-Seminar
24.–25. Februar 2023
 Mainz und Livestream

Wiss. Leitung:

Prof. Dr. Andreas Hamann, Bad Homburg
 Prof. Dr. Stephan Martin, Düsseldorf
 Prof. Dr. Michael Stumvoll, Leipzig

Unter der Schirmherrschaft der DGIM

www.diabetes-update.com

Nephro Update 2023

16. Nephrologie-Update-Seminar
12.–13. Mai 2023
 Mainz und Livestream

Wiss. Leitung:

Prof. Dr. Kai-Uwe Eckardt, Berlin
 Prof. Dr. Jürgen Floege, Aachen

*Unter der Schirmherrschaft der
 DGIN, DN, GPN, DGIM, KfH*

www.nephro-update.com

Auskunft für alle Update-Seminare

med update GmbH
www.med-update.com
 Tel.: 0611 - 736580
info@med-update.com

medupdate