

Klonal hematopoes – vad varje kliniker bör veta

ETT TILLSTÅND KOPPLAT TILL FLERA AV VÅRA VANLIGASTE FOLKSJUKDOMAR

Det hematopoetiska systemet är ett fascinerande maskineri. Benmärgen producerar flera miljoner blodceller varje sekund, och alla dessa härstammar från en liten pool av hematopoetiska stamceller. Under livets lopp uppstår det ofrånkomligen genetiska förändringar i dessa stamceller. De flesta genförändringar ger inga tillväxtfördelar, men under vissa förutsättningar kan de ge upphov till en expanderande stamcellsklon, så kallad klonal hematopoes. Förekomst av klonal hematopoes ökar dramatiskt med åldern, uppskattningsvis 10–20 procent av alla personer över 70 har klonal hematopoes av signifikant storlek [1]. Hos en individ utan känd hematologisk malignitet kallas då detta klonal hematopoes av obestämd potential (CHIP). Om en sådan individ även har cytopeni(er), vanligast i form av anemi, kallas detta klonal cytopeni av okänd signifikans (CCUS) (se Fakta 1).

De senaste årens tekniska framsteg inom DNA-sekvensering samt uppbyggnaden av stora databaser med kliniska och genetiska data från tusentals individer har möjliggjort storskaliga analyser av genförändringar och deras koppling till sjukdom och utfall. De två första stora studierna om CHIP publicerades för tio år sedan. Den ena, baserad på över 12 000 personer i Sverige, visade att CHIP var starkt kopplad till ökande ålder [2]. Man fann att de vanligast förekommande mutationerna förekom i gener som redan tidigare var kända för sin koppling till myeloida maligniteter som myelodysplastiskt syndrom och akut myeloisk leukemi [3]. Gruppen med CHIP hade en 10 gånger

Daniel Moreno Berggren, med dr, specialistläkare, VO blod- och tumörsjukdomar, sektionen för hematologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala
daniel.moreno_berggren@medsci.uu.se

Albin Österroos, med dr, ST-läkare, VO blod- och tumörsjukdomar, sektionen för hematologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Johannes Bålfors, doktorand, specialistläkare, hematologi-sektionen, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

Niklas Landberg, med dr, ST-läkare, sektionen för hematologi, Skånes universitetssjukhus Lund

Maria Creignou, med dr, överläkare, fas 1-enheten, Centrum för kliniska cancerstudier, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

Panagiotis Baliakas, docent, överläkare, klinisk genetik

Emil Hagström, docent, överläkare, hjärtsektionen

Sören Lehmann, professor, överläkare, VO blod- och tumörsjukdomar, sektionen för hematologi; de tre sistnämnda Akademiska sjukhuset, Uppsala

FAKTA 1. Centrala begrepp och förkortningar

- Klonal hematopoes: En andel av blodets celler härstammar från en och samma hematopoetiska stamcell, som förvärvat en eller flera genetiska förändringar.
- CHIP: Klonal hematopoes av obestämd potential, från engelskans »clonal hematopoiesis of indeterminate potential» (ICD-kod D75.8D). Klonal hematopoes i gener förknippade med myeloid malignitet med en variantallfrekvens på minst 2 procent, vilket motsvarar att 4 procent av blodets kärnförande celler är muterade. Gränsen 2 procent är huvudsakligen baserad på de använda sekvenseringsmetodernas känslighet.
- CCUS: Klonal cytopeni av okänd signifikans, från engelskans »clonal cytopenia of undetermined potential» (ICD-kod D75.8C). CHIP och cytopeni(er) som ej uppfyller kriterier för myelodysplastiskt syndrom.

ökad risk för hematologisk malignitet samt en kortare livslängd. I den andra studien, baserad på data från över 17 000 individer (även här med flera kohorter från Sverige), fann man risken att utveckla hematologisk malignitet ökade ju större andel av cellerna som bar på genförändringar [4]. Även i denna studie kunde man visa en kortare överlevnad, men förvånande nog berodde detta på överdödlighet i kardiovaskulära sjukdomar och inte hematologiska maligniteter.

Efter att dessa två studier publicerats har kunskapen om klonal hematopoes vuxit snabbt. Det är nu fastslaget att klonal hematopoes är ett förstadium till myeloida maligniteter, och paralleller kan dras till kolonpolyper som förstadium till koloncancer eller monoklonal gammopati av oklar signifikans (MGUS) som förstadium till myelom. Kopplingar har även hittats till en växande mängd icke-hematologiska åldersrelaterade sjukdomar (Figur 1).

Mekanismerna bakom klonal hematopoes har gett oss kunskap om hur blodcancer uppstår, men samma mekanismer finns troligen också i andra organsystem. Klonal hematopoes kan användas som ett ramverk för att förstå hur våra kroppar åldras och varför de flesta sjukdomar blir vanligare med ökande ålder. Eftersom klonal hematopoes tydligt kan kopplas till en rad olika sjukdomstillstånd utanför hematologin kommer många läkare med andra specialiteter än hematologi att träffa dessa individer. Vi vill med denna artikel sammanfatta det aktuella kunskapsläget.

HUVUDBUDSKAP

- Klonal hematopoes innebär att en population av blodets celler härstammar från en och samma hematopoetiska stamcell med förvärvat genetiska förändringar.
- Om denna klon blir tillräckligt stor benämns detta »klonal hematopoes av obestämd potential» (CHIP), vilken hos vissa individer kan utvecklas till myeloida maligniteter som myelodysplastiskt syndrom eller akut myeloisk leukemi.
- Förekomsten av klonal hematopoes ökar med åldern; 10–20 procent av alla personer över 70 år har CHIP.
- Subgrupper av individer med klonal hematopoes har kortare medellivslängd, och tillståndet är kopplat till flera av våra vanligaste folksjukdomar, såsom hjärt-kärl-, lever- och njursjukdom.

Patogenes och riskfaktorer

I takt med kroppens åldrande och de miljontals celledelningar som sker för att upprätthålla blodvolymen och förnya stamcellspopulationen uppstår somatiska mutationer i det hematopoetiska systemet. Genom selektion kommer vissa av dessa mutationer att leda till en expanderande cellpopulation, en klon (Figur 2). Används tillräckligt känsliga metoder så kan klonal hematopoes påvisas hos i princip alla äldre personer, och de gener som oftast är muterade är DNMT3A, TET2 och ASXL1 (Fakta 2) [5]. Klonal hematopoes verkar vara en ofrånkomlig del av åldrandet, men kan även påverkas av yttre faktorer.

Rökning har i ett flertal studier kopplats till somatiska mutationer i olika organ, såsom vid lungcancer, och även till klonal hematopoes [6].

»Klonal hematopoes verkar vara en ofrånkomlig del av åldrandet, men kan även påverkas av yttre faktorer. «

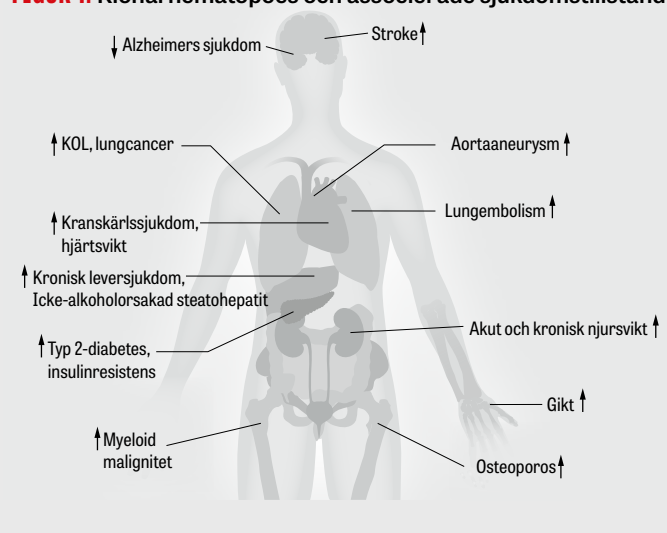
Behandling med strålning eller cytostatika är kopplad till klonal hematopoes. Den i dag ledande förklaringsmodellen är att det finns preexisterande kloner som selekteras av cancerbehandlingen och får överlevnadsfördelar [7]. Kloner med mutationer i vissa specifika gener, som PPM1D och TP53, verkar ha tydligast tillväxtfördelar under det evolutionära tryck som cancerbehandling innebär.

Kronisk inflammation påverkar blodstamcellernas förmåga till självförnyelse, exempelvis via de proinflammatoriska cytokinerna tumörnekrosfaktor (TNF), interferon-alfa och interleukin-6 [8]. Djurmodeller har visat att inflammatoriska tillstånd kan stimulera utveckling av klonal hematopoes orsakad av mutationer i DNMT3A, TET2 och PPM1D. Särskilt TET2-muterade kloner tycks tillväxa vid TNF-exponering, och efterföljande kloner som exponeras för exempelvis cytostatika utsöndrar än mer proinflammatoriska cytokiner. Detta talar för komplexa återkopplingsmekanismer som ytterligare driver den klonala hematopoesen [9].

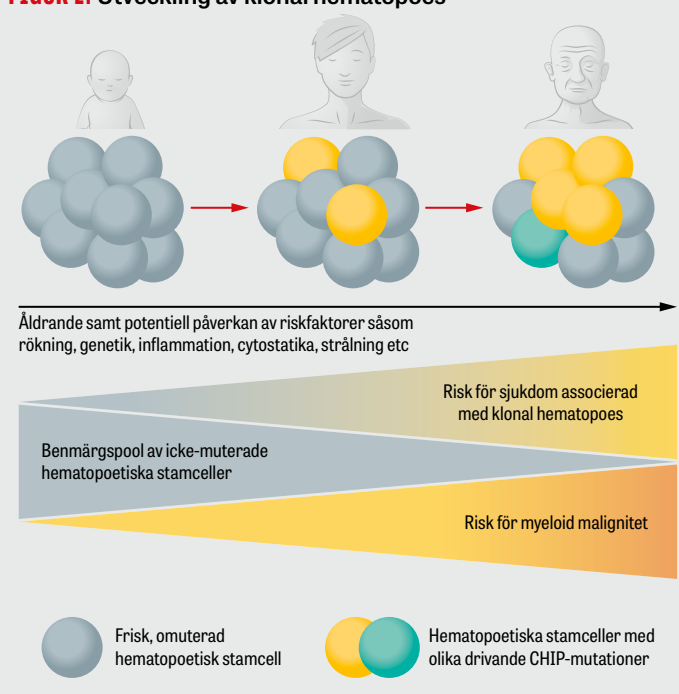
Det finns också medfödda genetiska varianter (en-baspolymorfier) som medför en ökad risk att utveckla klonal hematopoes [10]. Dessa varianter involverar främst gener med en avgörande roll för cellcykelreglering, apoptos och DNA-reparation. Stora gensekvenseringsstudier från Island, Storbritannien och USA har visat på medfödda varianter i mer än 25 gener som ökar risken att utveckla klonal hematopoes.

Flera andra faktorer kan potentiellt vara involverade i utvecklingen av klonal hematopoes, även om sambanden här är svagare eller resultaten motstridiga. Vissa epidemiologiska studier har visat en association mellan högt BMI samt sämre kostvanor och klonal hematopoes, men andra studier har inte kunnat påvisa detta samband. Även lipidnivåer, särskilt apoli-

FIGUR 1. Klonal hematopoes och associerade sjukdomstillstånd



FIGUR 2. Utveckling av klonal hematopoes



FAKTA 2. De tre vanligaste muterade generna vid klonal hematopoes

De gener som oftast är muterade vid klonal hematopoes är DNMT3A, TET2 och ASXL1. De är involverade i att reglera andra geners uttryck i cellen genom epigenetiska processer, det vill säga mekanismer som styr genaktivitet utan att förändra genens DNA-sekvens. DNMT3A och TET2 är centrala för DNA-metylering, en epi-

genetisk process där kemiska grupper fästs vid DNA och påverkar geners uttryck, vilket är avgörande för utmognaden av celler i hematopoesen. ASXL1 kodar för ett protein som påverkar kromatinstrukturen, den tredimensionella organisationen av DNA i cellkärnan, vilket i sin tur reglerar andra geners aktivitet.

poprotein B, har föreslagits ha en roll i utvecklingen av klonal hematopoies. En annan intressant observation är den höga förekomsten av klonal hematopoies hos astronauter, vilket kan bero på exponeringen för strålning som sker under rymdresor. Andra yttre faktorer, såsom yrkesexponering och exponering för mikropartiklar, är ännu mindre utforskade, men kan potentiellt påverka uppkomsten av klonal hematopoies [9].

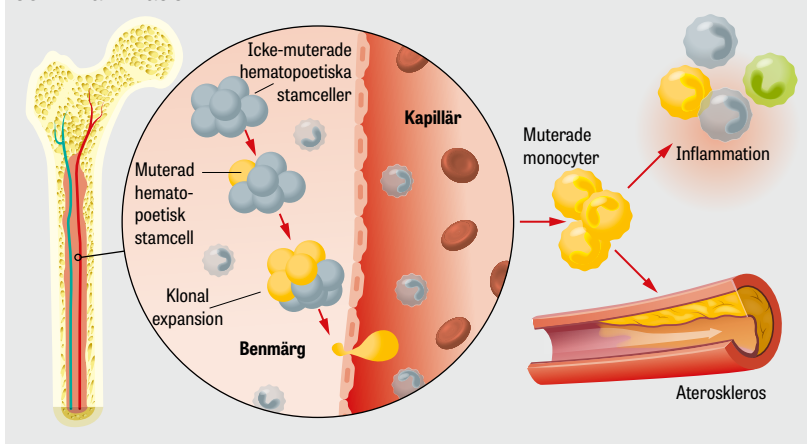
Betydelsen för hematologiska sjukdomar

CHIP är ett förstadium till myeloida maligniteter såsom myelodysplastiskt syndrom och akut myeloid leukemi, och risken att på gruppnivå utveckla en myeloid malignitet är cirka 0,5–1 procent per år [11]. Många av de vanligaste CHIP-mutationerna har även associerats med andra hematologiska sjukdomar, såsom lymfom och myeloproliferativa sjukdomar [12]. Parallellt med vårt åldrande sker en komplex utveckling av stamcellskloner, ibland med en gradvis övergång mellan tillstånden klonal hematopoies, CHIP, CCUS och myeloid malignitet (Figur 2) [13]. Risken för progression till myeloid malignitet påverkas av flera faktorer, såsom vilken gen som är muterad, antalet mutationer, tillväxttakten av klonen och klonens storlek. Mutationsmönstret (kombinationen av parallellt förekommande mutationer) är viktigt, och vissa mutationer, exempelvis i SF3B1, SRSF2 och TP53, är starkt kopplade till högre risk för progression till myeloid malignitet [13]. Benmärgens mikromiljö, där klonen växer, spelar också en viktig roll i hur lätt en klonal population kan transformeras till malignitet [14]. Risken för övergång till myeloid malignitet påverkas av samtliga av dessa faktorer, vilket gör det svårt i dagsläget att säga hur stor andel av patienterna med myelodysplastiskt syndrom eller akut myeloid leukemi som har haft en föregående CHIP-klon. CHIP innebär en lägre risk att utvecklas till en myeloid malignitet än CCUS, men även inom respektive tillstånd finns skillnader i riskutveckling. För att underlätta prognostisering och klinisk värdering vad gäller risken att utveckla myeloid malignitet har två webbaserade riskalgoritmer utvecklats [15, 16]. Båda systemen bygger på data från UK Biobank och använder sig av mutationsanalyser i kombination med rutinemässiga blodprov och inkluderar bland annat information om ålder, cytotyper, klonstorlek och mutationstyp.

Betydelsen för kardiovaskulära sjukdomar

De senaste åren har stora studier undersökt sambandet mellan CHIP och flera stora sjukdomsgrupper som är relaterade till åldrande och inflammation. Dessa retrospektiva studier har beskrivit att individer med CHIP har en kortare livslängd i allmänhet och ökad risk för insjuknande och död i kardiovaskulär sjukdom i synnerhet [4, 17]. Individer med CHIP har rapporterats löpa en signifikant ökad risk för kranskärlsjukdom och TIA jämfört med individer utan CHIP efter att man har tagit hänsyn till sedvanliga kardiovaskulära riskfaktorer såsom hyperkolesterolemi, diabetes typ 2, hypertoni och rökning [17, 18]. Denna riskökning är i paritet med den som förknippas med exempelvis hyperlipidemi eller diabetes. Individer <50 år med CHIP har en fyrfaldigt ökad risk för att drabbas av hjärtinfarkt jämfört med icke-bärare. CHIP är även kopplad till en större risk för ischemiska

FIGUR 3. Föreslagen koppling mellan klonal hematopoies, arterioskleros och inflammation



händelser hos individer med en redan etablerad aterosklerotisk sjukdom, vilket bör betonas i och med att 15–20 procent av alla med kranskärlssjukdom har visat sig ha CHIP [19].

Populationsbaserade studier har också visat en 25–30 procent ökad risk för hjärtsvikt hos individer med CHIP [20]. En föreslagen mekanism är infiltration av immunceller i myokardiet (särskilt monocyter och makrofager) som har en eller flera CHIP-mutationer. Det inflammatoriska tillståndet som följer leder till fibrosutveckling, minskande viabelt myokard och en lägre ejektionsfraktion (EF). Patienter med hjärtsvikt med reducerad EF (HFrEF) och samtidig CHIP har en mer än dubblad risk för död och hospitalisering för hjärtsvikt [21]. Även mindre kloner har visats vara kopplade till sämre prognos hos individer med ischemiskt orsakad HFrEF [22]. Progressen av hjärtsvikt är snabbare hos patienter med HFrEF och samtidig CHIP än hos dem utan CHIP, oavsett om genesen till HFrEF är ischemisk eller icke-ischemisk. En studie har också visat en dubblad risk för personer med CHIP <65 år att diagnostiseras med hjärtsvikt med bevarad ejektionsfraktion (HFpEF) [23]. Senare studier har kunnat peka på en genspecifik risk; exempelvis har mutationer i TET2 associerats med en ökad risk att insjukna i HFpEF [24], och man har också kunnat peka på högriskgener gällande död orsakad av hjärtsvikt [22].

Denna mutationsspecifika risk har också visat sig gälla för kopplingen mellan CHIP och risken för torakala aortaaneurysm. Deltagare i UK Biobank med en påvisbar mutation i JAK2 (V617F) hade en 12 gånger ökad risk för torakalt aortaaneurysm jämfört med icke-bärare [25]. Associationer har också rapporterats mellan CHIP och perifer artärsjukdom [26] samt uttalad aortastenosis, med en ökad mortalitetsrisk trots genomgången kateterburen aortaklaffimplantation hos individer med mutationer i DNMT3A eller TET2 [27].

Djurstudier har i sin tur visat kausala samband mellan TET2-muterad CHIP, accelererad ateroskleros och inflammation (Figur 3). En klinisk studie har visat att kanakinumab, en IL-1-beta-hämmande antikropp, kan minska risken för kardiovaskulära händelser, särskilt hos individer med påvisbara TET2-mutationer [28].

Det komplexa och inte alltid helt entydiga spelet mellan CHIP och riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom bör betonas. Rökning utgör en bidragande orsak både till CHIP och till kardiovaskulär sjukdom. Insulinresistens och ateroskleros kan ske både via TET2-muterade myeloida celler, men insulinresistens och ateroskleros i sig har också visats kunna skapa en myeloid klonal proliferation, vilket indikerar ett omvänt orsakssamband [20]. Individer med CHIP har också kortare telomerer, vilket i sin tur är förenat med ökad risk för kroniska sjukdomar, inklusive kranskärslssjukdom [29].

Betydelsen för icke-kardiovaskulära sjukdomar

Ett av de starkaste sambanden mellan CHIP och icke-kardiovaskulär sjukdom rapporteras för kronisk leversjukdom, främst icke-alkoholorsakad steatohepatit (MASLD, metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; tidigare NASH). Personer med CHIP har en ungefär fördubblad sannolikhet för samtidig kronisk leversjukdom eller tecken till leverfibros och inflammation vid undersökning med magnetkamera [30]. Baserat på data från en musmodell föreslås en av förklaringarna vara ökade nivåer av inflammatoriska cytokiner från makrofager, vilket leder till leverinflammation och leverskada.

»En annan intressant observation är den höga förekomsten av klonal hematopoes hos astronauter, vilket kan bero på exponeringen för strålning som sker under rymdresor.«

Individer med CHIP har en tydligt förhöjd sannolikhet för att lida av kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) i avancerat stadium (stadium 3-4). Också i denna studie var riskökningen fördubblad och uppskattas motsvara 25-41 paketår [31]. CHIP är kopplat till försämrad njurfunktion både i den generella befolkningen och hos personer med njursjukdom [32, 33]. Musmodeller har visat att CHIP leder till ökad makrofaginfiltration i njurarna och till accelererad glomeruloskleros. Samband har också visats mellan CHIP och akut njurskada samt risk att inte återhämta njurfunktionen efter en akut njurskada [34], och vidare med en rad tillstånd såsom typ 2-diabetes [35], gikt [36], osteoporos [37] och lungcancer oberoende av rökning [38].

Det enda sjukdomstillstånd där CHIP beskrivits vara kopplat till lägre risk är Alzheimers sjukdom [39]. En föreslagen mekanism är kraftigare fagocytos hos mikroglia-celler med ursprung från hematopoetiska stamceller.

De gemensamma nämnarna för de flesta sjukdomstillstånd kopplade till CHIP är inflammation och åldrande. Begreppet »inflammageing« [40] beskriver väl dessa tillstånd. Framtida studier får visa vilken roll CHIP har i den lågradiga inflammation som före-

ligger vid de flesta av våra folksjukdomar, men redan nu står det klart att det kan ses som en biomarkör för ohälsosamt åldrande.

Hur bör CHIP följas upp?

Antalet individer med påvisad CHIP kommer sannolikt att växa under de kommande åren. Vissa fall kommer att diagnostiseras av hematologer som del i utredning av eventuell blodsjukdom, men andra kliniker kommer också identifiera CHIP, exempelvis som bifynd vid analys av cirkulerande tumör-DNA eller vid hälsokontroller av friska. För att ta hand om dessa personer har CHIP-mottagningar och multidisciplinära molekylära konferenser vuxit fram på vissa av de större cancersjukhusen i USA och Europa. Då endast några få procent av individerna med CHIP kommer att utveckla en myeloid malignitet ter det sig ur ett svenskt sjukvårdsperspektiv viktigt att inte förhastat göra alla dessa individer till patienter.

Vi rekommenderar ett ödmjukt förhållningssätt inför det relativt nya begreppet CHIP. Beträffande personer med hög risk att utveckla en hematologisk malignitet kan det vara rimligt att likställa tillståndet med myelodysplastiskt syndrom med lägre risk och initialt följa patienterna inom hematologin. Var gränsen går för hög risk kan i dag inte sägas med säkerhet, men vi rekommenderar att man använder sig av riskstratifieringsmodellerna som beskrivits ovan och tar hänsyn till förväntad livslängd. Nordiska riktlinjer gällande uppföljning av CHIP är under utveckling och kommer förhoppningsvis kunna vara ett stöd. De potentiellt negativa effekterna av att diagnostisera CHIP i form av oro och ångest hos individen samt ökad sjukvårdskonsumtion bör övervägas när undersökningar som kan påvisa CHIP utförs [41].

Personer med CHIP som behandlats med strålning och cytostatika löper en ökad risk för att utveckla hematologiska maligniteter. Det är möjligt att det finns ett värde i att anpassa cancerbehandlingen hos patienter med CHIP, men i dagsläget saknas underlag för att utforma riktlinjer.

Som beskrivits i tidigare avsnitt är CHIP en riskmarkör för kardiovaskulär sjukdom. Studier av interventioner mot kardiovaskulära riskfaktorer hos patienter med CHIP saknas, men rökstopp och sunda levnadsvanor kan vara särskilt värdefulla hos dessa individer. Att optimera kända riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom som hypertoni, hyperkolesterolemi och diabetes kan vara aktuellt, men frågan är öppen. Samtidigt kan det vara värdefullt för allmänläkaren att vara förberedd på remisser som: »Patient med CHIP där kunskapsläget i dag visat en ökad risk att drabbas av kardiovaskulär sjuklighet. Tacksam optimering av kardiovaskulära riskfaktorer.«

Slutsatser

Klonal hematopoes är ett åldersrelaterat fenomen och kan utgöra ett förstadium till hematologiska maligniteter. Den relativa riskökningen för hematologiska maligniteter kan vara stor, men eftersom dessa sjukdomar är ovanliga är den absoluta risken liten för de flesta. CHIP är också associerad till många av våra folksjukdomar, starkast till kardiovaskulära sjukdomar, med en riskökning som rapporteras vara av liknande storlek som de traditionella riskfaktorerna.

CHIP skulle kunna vara en utmärkt modell för hur vi bättre kan förutspå och potentiellt förebygga sjukdomar i stället för att behandla när sjukdom väl uppstått. Vi hoppas att framtiden bjuder på tydliga riktlinjer för vilka individer med CHIP som ska följas upp, hur de ska följas och vilka livsstilsförändringar som är av högst värde. Vi tror att antiinflammatoriska läkemedel skulle kunna spela en roll i modulering av den inflammation som medieras av CHIP-klonen, men också att riktade behandlingar med förmåga att direkt angripa den muterade klonen kan vara av värde. Förhoppningsvis kom-

mer CHIP i framtiden att ses som en påverkbar riskfaktor för många av våra stora folksjukdomar.

Allt fler läkare kommer att stöta på begreppet klonal hematopoies, och vi hoppas att denna översikt har gett viss bakgrund till detta fascinerande ämne. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Niklas Landberg är medgrundare till Lead Biologics AB och har mottagit föreläsningsarvode från Servier, båda orelaterat till det aktuella ämnet.

Citera som: Läkartidningen. 2025;122:24127

REFERENSER

1. Weeks LD, Ebert BL. Causes and consequences of clonal hematopoiesis. *Blood*. 2023;142(26):2235-46.

2. Genovese G, Kähler AK, Handsaker RE, et al. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. *N Engl J Med*. 2014;371(26):2477-87.

3. Shih AH, Abdel-Wahab O, Patel JP, et al. The role of mutations in epigenetic regulators in myeloid malignancies. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(9):599-612.

4. Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med*. 2014;371(26):2488-98.

5. Jaiswal S, Ebert BL. Clonal hematopoiesis in human aging and disease. *Science*. 2019;366(6465):eaan4673.

6. Dawoud AAZ, Tapper WJ, Cross NCP. Clonal myelopoiesis in the UK Biobank cohort: ASXL1 mutations are strongly associated with smoking. *Leukemia*. 2020;34(10):2660-72.

7. Bolton KL, Ptashkin RN, Gao T, et al. Cancer therapy shapes the fitness landscape of clonal hematopoiesis. *Nat Genet*. 2020;52(11):1219-26.

8. Pietras EM. Inflammation: a key regulator of hematopoietic stem cell fate in health and disease. *Blood*. 2017;130(15):1693-8.

9. Joo L, Bradley CC, Lin SH, et al. Causes of clonal hematopoiesis: a review. *Curr Oncol Rep*. 2023;25(3):211-20.

10. Quiros PM, Vassiliou GS. Genetic predisposition to clonal hematopoiesis. *Hemasphere*. 2023;7(9):e947.

11. Bewersdorf JP, Ardasheva A, Podoltsev NA, et al. From clonal hematopoiesis to myeloid leukemia and what happens in between: will improved understanding lead to new therapeutic and preventive opportunities? *Blood Rev*. 2019;37:100587.

12. Stengel A, Baer C, Walter W, et al. Mutational patterns and their correlation to CHIP-related mutations and age in hematological malignancies. *Blood Adv*. 2021;5(21):4426-34.

13. Fabre MA, Vassiliou GS. The lifelong natural history of clonal hematopoiesis and its links to myeloid neoplasia. *Blood*. 2024;143(7):573-81.

14. Méndez-Ferrer S, Bonnet D, Steensma DP, et al. Bone marrow niches in haematological malignancies. *Nat Rev Cancer*. 2020;20(5):285-98.

15. Weeks LD, Niroula A, Neuberg D, et al. Prediction of risk for myeloid malignancy in clonal hematopoiesis. *NEJM Evid*. 2023;2(5):10.1056/evdoa2200310.

16. Gu M, Kovilakam SC, Dunn WG, et al. Multi-parameter prediction of myeloid neoplasia risk. *Nat Genet*. 2023;55(9):1523-30.

17. Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, et al. Clonal hematopoiesis and risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;377(2):111-21.

18. Bhattacharya R, Zekavat SM, Haessler J, et al; NHLBI Trans-Omics for Precision Medicine Program. Clonal hematopoiesis is associated with higher risk of stroke. *Stroke*. 2022;53(3):788-97.

19. Gumuser ED, Schuermans A, Cho SMJ, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential predicts adverse outcomes in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(20):1996-2009.

20. Sikking MA, Stroeks S, Waring OJ, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential from a heart failure specialist's point of view. *J Am Heart Assoc*. 2023;12(15):e030603.

21. Pascual-Figal DA, Bayes-Genis A, Díez-Díez M, et al. Clonal hematopoiesis and risk of progression of heart failure with reduced left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(14):1747-59.

22. Kiefer KC, Cremer S, Pardali E, et al. Full spectrum of clonal haematopoiesis-driver mutations in chronic heart failure and their associations with mortality. *ESC Heart Fail*. 2021;8(3):1873-84.

23. Shi C, Aboumsallem JP, Suthahar N, et al. Clonal haematopoiesis of indeterminate potential: associations with heart failure incidence, clinical parameters and biomarkers. *Eur J Heart Fail*. 2023;25(1):4-13.

24. Schuermans A, Honigberg MC, Raffield LM, et al. Clonal hematopoiesis and incident heart failure with preserved ejection fraction. *JAMA Netw Open*. 2024;7(1):e2353244.

25. Nakao T, Yu Z, Vlasschaert C, et al. Increased risk of thoracic aortic aneurysms with JAK2 V617F. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(21):2128-30.

26. Büttner P, Büttner J, Krohn K, et al. Clonal hematopoiesis mutations are present in atherosclerotic lesions in peripheral artery disease. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4):3962.

27. Mas-Peiro S, Pergola G, Berkowitsch A, et al. Long-term risk associated with clonal hematopoiesis in patients with severe aortic valve stenosis undergoing TAVR. *Clin Res Cardiol*. 2023;112(5):585-93.

28. Svensson EC, Madar A, Campbell CD, et al. TET2-driven clonal hematopoiesis and response to canakinumab: an exploratory analysis of the CANTOS randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2022;7(5):521-8.

29. Huang YC, Wang CY. Telomere attrition and clonal hematopoiesis of indeterminate potential in cardiovascular disease. *Int J Mol Sci*. 2021;22(18):9867.

30. Wong WJ, Emdin C, Bick AG, et al; NHLBI TOPMed Hematology Working Group. Clonal haematopoiesis and risk of chronic liver disease. *Nature*. 2023;616(7958):747-54.

31. Miller PG, Qiao D, Rojas-Quintero J, et al; COPD Gene Study Investigators, National Heart, Lung, and Blood Institute Trans-Omics for Precision Medicine Consortium. Association of clonal hematopoiesis with chronic obstructive pulmonary disease. *Blood*. 2022;139(3):357-68.

32. Vlasschaert C, Lanktree MB, Rauh MJ, et al. Clonal haematopoiesis, ageing and kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2024;20(3):161-74.

33. Dawoud AAZ, Gilbert RD, Tapper WJ, et al. Clonal myelopoiesis promotes adverse outcomes in chronic kidney disease. *Leukemia*. 2022;36(2):507-15.

34. Vlasschaert C, Robinson-Cohen C, Chen J, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential is associated with acute kidney injury. *Nat Med*. 2024;30(3):810-7.

35. Fuster JJ, Zuriaga MA, Zorita V, et al. TET2-loss-of-function-driven clonal hematopoiesis exacerbates experimental insulin resistance in aging and obesity. *Cell Rep*. 2020;33(4):108326.

36. Agrawal M, Niroula A, Cunin P, et al. TET2-mutant clonal hematopoiesis and risk of gout. *Blood*. 2022;140(10):1094-103.

37. Kim PG, Niroula A, Shkolnik V, et al. Dnmt3a-mutated clonal hematopoiesis promotes osteoporosis. *J Exp Med*. 2021;218(12):e20211872.

38. Kessler MD, Damask A, O'Keefe S, et al; Regeneron Genetics Center; GHS-RGC DiscoverEHR Collaboration. Common and rare variant associations with clonal haematopoiesis phenotypes. *Nature*. 2022;612(7939):301-9.

39. Bouzid H, Belk JA, Jan M, et al; NHLBI Trans-Omics for Precision Medicine (TOPMed) Consortium. Clonal hematopoiesis is associated with protection from Alzheimer's disease. *Nat Med*. 2023;29(7):1662-70.

40. Ferrucci L, Fabbri E. Inflammaging: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(9):505-22.

41. Sella T, Fell GG, Miller PG, et al. Patient perspectives on testing for clonal hematopoiesis of indeterminate potential. *Blood Adv*. 2022;6(24):6151-61.

SUMMARY

Clonal hematopoiesis – What every clinician should know

Clonal hematopoiesis is a phenomenon where a population of hematopoietic stem cells acquires gene mutations and/or chromosomal aberrations over time. If this population reaches an allele frequency of 2% the condition is called clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP). These abnormalities may lead to the expansion of certain stem cell clones, particularly in older individuals, and predispose to hematologic malignancies like myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. However, associations have also been reported between CHIP and cardiovascular diseases (CVD) as well as other age-related conditions. The prevalence of CHIP rises with age, and studies estimate that 10–20% of people over 70 have CHIP. The risk of developing CVD, particularly coronary artery disease and heart failure, doubles in CHIP carriers, independently of other known cardiovascular risk factors. Future research is warranted to identify potential interventions that might reduce the risk of progression to hematologic malignancy or development of non-hematologic disease.