

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-28-54>

# Феномен клонального гемопоэза: этиология, классификация и прогностическая роль

Е.О. Куневич<sup>1</sup>, М.А. Михалева<sup>2</sup>, О.Б. Крысюк<sup>2,3</sup>, А.Н. Богданов<sup>3,4</sup>, А.А. Жернякова<sup>2</sup>, С.В. Волошин<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница»; Россия, 194291 Санкт-Петербург, пр-кт Луначарского, 45, корп. 1, лит. А;

<sup>2</sup>ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 191024 Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9;

<sup>4</sup>СПб ГБУЗ «Городская больница №40 Курортного района»; Россия, 197706 Санкт-Петербург, Сестрорецк, ул. Борисова, 9;

<sup>5</sup>ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

**Контакты:** Евгений Олегович Куневич [kunevich17@gmail.com](mailto:kunevich17@gmail.com)

Феномен клонального гемопоэза (КГ) стал объектом интенсивных исследований с 2014 г., чему способствовало развитие технологии высокопроизводительного секвенирования. С возрастом увеличивается распространенность КГ, который связан с повышенным риском онкогематологических и сердечно-сосудистых заболеваний, а также общей летальностью. Возникновение соматических мутаций в гемопоэтических стволовых клетках является основным механизмом КГ, в результате которого нарушается баланс между клеточным делением и дифференцировкой, что приводит к экспансии клонов клеток с определенными генетическими изменениями.

В статье рассматривается понятие КГ и его различных форм, включая КГ неопределенного и онкогенного потенциала, а также связанные состояния, такие как идиопатическая цитопения неопределенного значения, клональная цитопения неопределенного значения и идиопатическая дисплазия неопределенного значения. КГ определяют при наличии соматических мутаций в генах миелоидной направленности (наиболее часто – *DNMT3A*, *TET2* и *ASXL1*) в кроветворных клетках, которые могут присутствовать как у здоровых людей, так и у пациентов с гематологическими неоплазиями.

Подчеркнута важность разграничения различных форм КГ в зависимости от их прогностической значимости и потенциального риска трансформации в злокачественные новообразования. Мутации, связанные с КГ, могут увеличивать риск сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2-го типа, хронической обструктивной болезни легких, венозных тромбозов, а также миелоидных и лимфоидных новообразований.

Отмечена необходимость разработки формализованных диагностических критериев и прогностических моделей для стратификации риска у лиц с различными формами КГ, что может значительно повлиять на подходы к диагностике и возможность терапии данных состояний.

**Ключевые слова:** клональный гемопоэз, цитопения, частота вариантного аллеля, секвенирование, секвенирование нового поколения, инактивация X-хромосомы, стволовая клетка, миелодиспластический синдром, злокачественное новообразование, старение

**Для цитирования:** Куневич Е.О., Михалева М.А., Крысюк О.Б. и др. Феномен клонального гемопоэза: этиология, классификация и прогностическая роль. Онкогематология 2025;20(1):28–54.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-28-54>

## The phenomenon of clonal hematopoiesis: etiology, classification and its prognostic role

E.O. Kunevich<sup>1</sup>, M.A. Mikhaleva<sup>2</sup>, O.B. Krysyuk<sup>2,3</sup>, A.N. Bogdanov<sup>3,4</sup>, A.A. Zhernyakova<sup>2</sup>, S.V. Voloshin<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>Leningrad Regional Clinical Hospital; lit. A, Build. 1, 45 Lunacharskogo Prospekt, Saint Petersburg 194291, Russia;

<sup>2</sup>Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency; 16 2<sup>nd</sup> Sovetskaya St., Saint Petersburg 191024, Russia;

<sup>3</sup>Saint-Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia;

<sup>4</sup>City hospital No. 40; 9 Borisova St., Sestroretsk, Saint Petersburg 197706, Russia;

<sup>5</sup>Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Ministry of Defense of Russia; 6 Akademika Lebedeva St., Saint Petersburg 194044, Russia

**Contacts:** Evgeniy Olegovich Kunevich [kunevich17@gmail.com](mailto:kunevich17@gmail.com)

The phenomenon of clonal hematopoiesis (CH) has been the subject of intensive research since 2014, facilitated by the development of high-throughput sequencing technology. With age, the prevalence of CH increases, which is associated with an increased risk of hematological and cardiovascular diseases, as well as with overall mortality. The occurrence of somatic mutations in hematopoietic stem cells is the primary mechanism of CH, as a result of which the balance between cell division and differentiation is disrupted, which leads to the expansion of cell clones with specific genetic changes.

The article reviews the concept of CH and its various types, including clonal hematopoiesis of indeterminate and tumorigenic potential, as well as associated conditions such as idiopathic cytopenia of undetermined significance, clonal cytopenia of undetermined significance, and idiopathic dysplasia of undetermined significance. Clonal hematopoiesis is defined by the presence of somatic mutations in myeloid-related genes (commonly *DNMT3A*, *TET2*, and *ASXL1*) in hematopoietic cells, which can be present in both healthy people and patients with hematological neoplasia. The importance of distinguishing between different CH forms depending on their prognostic significance and the potential risk of transformation into malignant neoplasms is emphasized. Mutations associated with CH may increase the risk of cardiovascular diseases, type 2 diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease, venous thrombosis, and myeloid and lymphoid neoplasms.

In conclusion, the need to develop formalized diagnostic criteria and predictive models for risk stratification in individuals with various CH forms is emphasized, which can significantly affect diagnostic approaches and the possibility of treating these conditions.

**Keywords:** clonal hematopoiesis, cytopenia, variant allele frequency, sequencing, next generation sequencing, X-chromosome inactivation, stem cell, myelodysplastic syndrome, malignancy, aging

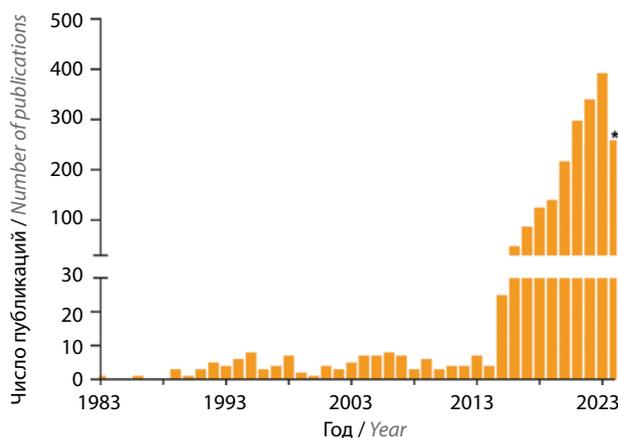
**For citation:** Kunevich E.O., Mikhaleva M.A., Krysyuk O.B. et al. The phenomenon of clonal hematopoiesis: etiology, classification and its prognostic role. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2025;20(1):28–54. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-28-54>

## Введение

История изучения клональности насчитывает чуть больше 60 лет [1, 2], а датой начала исследования феномена клонального гемопоэза (КГ) с широкомасштабным использованием технологии секвенирования нового поколения (next-generation sequencing, NGS) считается 2014 г. Именно тогда были опубликованы результаты 3 уже ставших классическими работ, послужившие толчком к экспоненциальному росту интереса со стороны исследователей и клиницистов различных специальностей [3–5] (рис. 1).

На сегодняшний день ясно, что с возрастом увеличивается распространенность КГ, который, помимо старения, ассоциирован с повышенным риском онкогематологических, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и ряда других болезней, а также с увеличением общей летальности. Однако, несмотря на значительный прогресс, достигнутый в последние годы, точные молекулярные паттерны, приводящие к клональной эволюции, до конца не определены. Дальнейшее понимание этих сложных механизмов может улучшить стратификацию пациентов на группы риска и внедрить терапевтические подходы у лиц с КГ.

Процесс злокачественной трансформации требует поэтапного возникновения разнообразных генетических изменений в ходе многочисленных клеточных делений [1, 6, 7]. У взрослого человека число лейкоцитов поддерживается благодаря делению  $4,4\text{--}21,5 \times 10^4$  активированных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) [8, 9]. Гемопоэз — строго регулируемый процесс, который поддерживает пожизненное образование, развитие и созревание клеток крови. В физиологиче-



**Рис. 1.** Число публикаций в базе данных PubMed по поисковому запросу *clonal hematopoiesis* с 1983 г. \* — январь — август 2024 г.

**Fig. 1.** Number of publications in the PubMed database for the “clonal hematopoiesis” query since 1983. \* — January — August 2024

ских условиях ГСК делятся асимметрично, в результате чего формируются 2 дочерние клетки, обладающие различными функциональными предназначениями: 1) стволовая клетка, которая поддерживает пул ГСК; 2) клетка-предшественник, главными функциями которой являются пролиферация и дифференцировка [10]. Данный процесс имеет решающее значение для гемопоэтического гомеостаза, поскольку он поддерживает необходимое количество терминально дифференцированных клеток крови всех линий гемопоэза. Однако ГСК в зависимости от условий могут делиться симметрично, производя только стволовые или только клетки-предшественники [11, 12]. Классически ГСК дают начало непосредственно мультипотентным

предшественникам, которые по-прежнему сохраняют полный потенциал к дифференцировке, но теряют способность к самообновлению. Нижестоящие предшественники приобретают потенциал, специфичный для каждой линии гемопоэза, – в сторону миелоидной (общий миелоидный предшественник) или лимфоидной (общий лимфоидный предшественник) линии, постепенно становясь олиго-, би- и унипотентными. Зрелые клетки являются конечным этапом дифференцировки, имеют относительно короткую продолжительность жизни (за исключением некоторых клеток, например лимфоцитов памяти) и выполняют высокоспециализированные функции. Таким образом, по мере созревания ГСК их способность к пролиферации увеличивается, тогда как мультипотентность и потенциал к самообновлению снижаются [9].

Скорость приобретения соматических мутаций во время деления варьирует в зависимости от ткани и типа клеток. После рождения ГСК приобретают ~17 соматических мутаций в год, что эквивалентно ~2–3 новым кодирующим мутациям за десятилетие [8, 13, 14]. Когда какая-либо мутация повышает приспособленность ГСК, клональная экспансия может привести к явлению, известному как КГ. В нормальных физиологических условиях все ГСК вносят одинаковый вклад, тогда как при КГ 1 или несколько ГСК вызывают несбалансированную выработку большого количества клеток с непропорциональной скоростью по сравнению с другими клонами [15]. Клональность обычно указывает на популяцию родственных клеток, которые можно идентифицировать по наличию генетических изменений, таких как соматические мутации, вариации числа копий или цитогенетические аберрации [16]. Данное явление имеет линейную корреляцию с возрастом и связано с более высокими шансами развития миелоидных злокачественных новообразований (ЗНО) с риском прогрессирования 0,5–1 % в год, сердечно-сосудистыми событиями и смертностью от всех причин [5, 17]. Помимо возраста, другими признанными факторами риска развития КГ у здоровых людей являются генетическая предрасположенность, курение, генотоксический стресс, образ жизни и воздействие факторов окружающей среды [17, 18].

Цель работы – систематизация накопленных данных о КГ и его сущности, а также разработка алгоритма диагностики и стратегии наблюдения за пациентами с КГ на основании данных литературы и международного опыта.

### Материалы и методы

Поиск публикаций проводили в базе данных PubMed. Глубина поиска охватывала период в 12 лет (с 2012 г. по август 2024 г.), так как активное изучение КГ было лимитировано развитием технологий NGS, которое впервые применили для его изучения в 2012 г. [19]. Также изучены и обобщены списки литературы включенных публикаций. Анализ обогащения

выполнен с помощью программы Enrichr (<https://maayanlab.cloud/Enrichr/>; дата обращения 12.08.2024), интерпретацию проводили на основании *q*-значений – скорректированных *p*-значений с учетом поправки на множественные сравнения [20–22]. Анализ данных и создание графиков выполнены с помощью GraphPad Prism v.10.1.1. Для построения графика Sankey diagram использовали онлайн-сервис SankeyMATIC (<https://sankeymatic.com/about/>; дата обращения 12.08.2024).

### Параметры поиска данных литературы

Поиск проводили по терминам медицинских предметных заголовков/терминов Medical Subject Headings (MeSH) и ключевым словам. Для формирования поискового запроса использовали оператор OR (любое из ключевых слов). Поиск не лимитировали применением фильтров, даты публикаций ограничивали периодом с 1 января 2012 г. по 31 августа 2024 г. Таким образом, сформирован следующий поисковый запрос: “clonal hematopoiesis” [MeSH Terms] OR “clonal hematopoiesis” [Title/Abstract] OR “hematopoiesis, clonal” [Title/Abstract] OR “Age-related Clonal Hematopoiesis” [Title/Abstract] OR “Age related Clonal Hematopoiesis” [Title/Abstract] OR “ARCH Age-related Clonal Hematopoiesis” [Title/Abstract] OR “ARCH Age related Clonal Hematopoiesis” [Title/Abstract] OR “CHIP Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential” [Title/Abstract] OR “Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential” [Title/Abstract] OR “Idiopathic Cytopenia\* of Undetermined Significance” [Title/Abstract] OR “Clonal Cytopenia\* of Undetermined Significance” [Title/Abstract] OR “CCUS Clonal Cytopenia\* of Undetermined Significance” [Title/Abstract].

### От инактивации X-хромосомы до клонального гемопоэза

В 1962 г. M.F. Lyon предположила, что одна из 2 X-хромосом случайным образом инактивируется в клетках развивающегося женского эмбриона [1]. Таким образом, после инактивации X-хромосомы (X-chromosome inactivation, XCI) формируется мозаичная картина из 2 популяций клеток, одна из которых экспрессирует материнские, а другая отцовские гены, связанные с X-хромосомой. Почти одновременно E. Beutler и соавт. подтвердили данную гипотезу при обследовании женщин, имеющих гетерозиготность по аллелям гена глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (*G6PD*) [2]. В 1965 г. опубликованы результаты исследования вариантов (А и В) *G6PD* с помощью электрофореза в 86 образцах неизмененного миометрия и 27 образцах лейомиом у 5 женщин с гетерозиготностью [23]. Авторы продемонстрировали, что все, кроме 1 образца миометрия, имели как полосы А, так и В в равных или почти равных количествах. В отличие от этого, все лейомиомы имели либо полосу А, либо полосу В, что подтверждает гипотезу происхождения опухоли из отдельных клеток. J.D. Rowley в 1973 г. с помощью флуоресценции

хинакрин и окрашивания по Гимзе впервые выявил хромосомную аномалию у 9 пациентов с хроническим миелоидным лейкозом, что является первым документированным случаем определения КГ [24]. В 1974 г. опубликован обзор, в котором автор обсуждает клональность опухолей гемопоэтической системы, подчеркивая важность и необходимость дальнейших исследований природы этого феномена [25]. Данная статья, наряду с результатами упомянутых исследований, дала мощный импульс развитию целого направления, что в скором времени позволило установить некоторые ключевые принципы современной онкологии [26, 27].

В дальнейшем предпринимались различные попытки изучения клональности с использованием неслучайной ХСІ: изучение полиморфизмов ДНК, связанных с дифференциально метилированными остатками между активными и неактивными X-хромосомами [28]; амплификация полиморфной части гена фосфолипидкиназы (*PGK*), связанного с X-хромосомой, с помощью анализа данных полимеразной цепной реакции [29]; изучение транскрипционного полиморфизма активной X-хромосомы методом полимеразной цепной реакции [30, 31].

Исследователями на ранних этапах определены различные пропорции отклонения ХСІ от нормального теоретического распределения (1:1) у здоровых женщин, которые находились в пределах 3,7–23 % [26]. Различия в частоте неравномерного распределения ХСІ изначально объясняли разнообразием используемых аналитических методов, различными критериями отклонения и небольшими размерами исследуемых групп. Для выяснения природы наблюдаемых различий проведены исследования, в которых сравнивались паттерны ХСІ в различных тканях у одной и той же женщины. Результаты этих исследований показали, что частота отклонений в клетках крови была значительно выше, чем в других тканях [32]. Также проведены исследования по изучению ХСІ в разных возрастных группах. В 1994 г. впервые установлены возрастные различия в неравномерной ХСІ: в пожилом возрасте отмечалась значительно более высокая частота сдвига ХСІ по сравнению с детьми [33]. В другом исследовании у 295 здоровых женщин, ранжированных на 3 возрастные группы (новорожденные, 28–32 года и старше 60 лет), оценивали распределение ХСІ с помощью анализа методом полимеразной цепной реакции микросателлитного локуса в гене андрогенного рецептора (*HUMARA*-тест). Частота сдвига (соотношение  $\geq 3:1$ ) у новорожденных составила 8,6 %, во 2-й группе – 16,4 %, а в группе женщин старше 60 лет – 37,9 % ( $p < 0,0001$  по сравнению с новорожденными;  $p = 0,064$  по сравнению с 2-й группой) [34]. Для объяснения повышенной распространенности аномалий, наблюдаемых в кроветворных клетках, предложен ряд механизмов, включая приобретенный КГ, обусловленный соматическими мутациями, стохастическое клональное

доминирование, вызванное истощением ГСК, и генетическую предрасположенность [27, 35, 36].

В 2012 г. L. Busque и соавт. провели экзомное секвенирование нейтрофилов и клеток буккального эпителия от 3 пожилых женщин с неслучайной ХСІ и обнаружили соматические мутации в генах *TET2*, *DNMT3A*, *SLC39A12*, *ERCC6* и *KIAA1919*. Расширение анализа на различные возрастные группы привело к выявлению миссенс-, нонсенс- и мутаций со сдвигом рамки считывания в гене *TET2* у 5,6 % (10/179) пожилых людей с перекосом ХСІ, при этом ни у одного из 105 пожилых людей ( $n = 284$ ) без перекоса ХСІ и ни у одного из 96 молодых людей с неслучайной ХСІ мутации в гене *TET2* не выявлены [37]. Одновременно опубликованы результаты исследования, включившего более 50 тыс. человек, в ходе которого с использованием ДНК-микрочипов изучали крупные мозаичные хромосомные аномалии (*mosaic chromosomal alterations*, *mCA*). Эти аномалии представляют собой клональные структурные соматические изменения хромосом, такие как делеции, дупликации или нейтральные по числу копий потери гетерозиготности. Их наличие зафиксировано в небольших фракциях периферических лейкоцитов на основе данных анализа ДНК, полученной из элементов крови [38]. Клональный мозаицизм обнаружен у 2–3 % пожилых людей, а у лиц моложе 50 лет встречался менее чем в 0,5 % случаев. Кроме того, наличие крупных *mCA* было связано с 10-кратным увеличением риска развития онкогематологических заболеваний [39].

Совершенствование технологий NGS, а также их использование как в клинических исследованиях, так и в рутинной практике послужило значимым толчком в изучении природы КГ. В 2014 г. независимо друг от друга были опубликованы результаты 3 крупных исследований с использованием технологии экзомного секвенирования образцов крови, полученных от 2728 пациентов с солидными новообразованиями, 12380 пациентов с психиатрическими расстройствами и 17182 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) и ССЗ [3–5]. Несмотря на различные критерии включения, идентифицированы схожие мутации более чем в 70 генах, наблюдаемые преимущественно у лиц старше 70 лет. Наибольшая частота мутаций отмечалась в генах *DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1*, *JAK2*, *TP53*, *PPM1D*, *SF3B1*. Авторы показали, что КГ обнаруживается у  $\geq 10$  % пожилых лиц, риск трансформации в онкогематологическое заболевание является низким и составляет около 1 % в год. У лиц с КГ риск развития злокачественного заболевания крови значительно выше по сравнению с общей популяцией, отношение рисков (*hazard ratio*, *HR*) составило 11,1–12,9, а относительный риск смертности был равен 1,4 [4, 5].

В 2015 г. определено понятие клонального гемопоэза неопределенного потенциала (*clonal hematopoiesis of indeterminate potential*, *CHIP*), для которого характерны отсутствие морфологических признаков

гематологического новообразования или другого известного клонального состояния (пароксизмальная ночная гемоглобинурия, моноклональная гаммапатия неясного значения, моноклональный В-клеточный лимфоцитоз и др.), наличие соматической мутации, связанной с онкогематологическим заболеванием (*DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1*, *JAK2*, *SF3B1*, *TP53*, *CBL*, *GNB1*, *BCOR*, *U2AF1*, *CREBBP*, *CUX1*, *SRSF2*, *MLL2*, *SETD2*, *SETDB1*, *GNAS*, *PPM1D*, *BCORL1* и др.), с частотой вариантного аллеля (variant allele frequency, VAF)  $\geq 2\%$  [16]. В то же время СНП не относится к миелодиспластическим синдромам (МДС), так как для него характерны нормальные показатели крови, значительно более длительная выживаемость и низкая скорость прогрессирования в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ). Термин СНП был введен для того, чтобы отличить незлокачественный КГ, который обусловлен мутациями, связанными с гемобластомами, от других форм КГ (рассмотрены далее). СНП представляет собой один из вариантов клонального состояния крови без явных признаков злокачественности или характеристик другой клональной сущности, например пароксизмальной ночной гемоглобинурии, моноклональной гаммапатии неясного значения, моноклонального В-клеточного лимфоцитоза и др. [40].

Как упомянуто выше, частота встречаемости СНП составляет  $\sim 10\text{--}20\%$  у лиц старше 70 лет, однако его распространенность в значительной степени зависит

от чувствительности метода, используемого для его обнаружения [4, 5, 41–43] (рис. 2). Так, в исследованиях 2014 г. использовали метод полноэкзомного секвенирования (whole-exome sequencing, WES) с пределом обнаружения  $\text{VAF} \geq 5\%$  и  $\text{VAF} \geq 3,5\%$  [4, 5]. При проведении полногеномного секвенирования нижний предел VAF составил  $\geq 10\%$  [41]. Тем не менее с использованием целевых панелей генов и NGS-анализа с коррекцией ошибок, обладающего высокой чувствительностью, удалось идентифицировать мутации с низкими уровнями VAF ( $>0,01\%$ ) практически у 100% здоровых лиц [42, 44].

В том же году введено понятие клонального гемопоэза, связанного с возрастом (age-related clonal hematopoiesis, ARCH), при котором клональная экспансия развивается вне зависимости от типа мутации и размера аллельной нагрузки, при этом отсутствуют изменения в гемограмме и какие-либо признаки заболеваний системы крови [45].

### Этиология клонального гемопоэза

Клональное кроветворение обычно возникает вследствие множественных и часто не взаимоисключающих процессов. Относительное клональное доминирование может быть обусловлено как стохастическим процессом, так и повышением приспособленности ГСК. Далее рассмотрим основные причины развития КГ.

### Истощение пула стволовых клеток

С возрастом ГСК сталкиваются с потенциалом истощения, который обусловлен некоторыми морфологическими особенностями: накоплением случайных повреждений ДНК, уменьшением длины теломер, повышенной полярностью, снижением аутофагии и эпигенетическим перепрограммированием [27, 46]. Некоторые из этих процессов являются признаками гибели клетки, тогда как другие представляют собой адаптационные механизмы, обеспечивающие устойчивость и выживаемость будущих клонов.

### Генетическая предрасположенность

В настоящее время *DNMT3A* и *TET2* являются признанными генами-драйверами, потеря функции любого из них приводит к увеличению способности ГСК к самообновлению. Результаты исследований на мышах продемонстрировали, что потеря функции *Dnmt3a* приводит к увеличению числа ГСК с почти бесконечной возможностью последовательной трансплантации ( $\geq 12$  поколений регенерации) [47, 48]. Инактивация *Tet2* у мышей нарушает как ранние, так и поздние этапы кроветворения, включая миелоидную и лимфоидную дифференцировку клеток, наделяет клетки конкурентным преимуществом и в конечном итоге приводит к развитию гемобластозов [49, 50].

В настоящее время доказана генетическая предрасположенность к приобретению мутации *JAK2* V617F

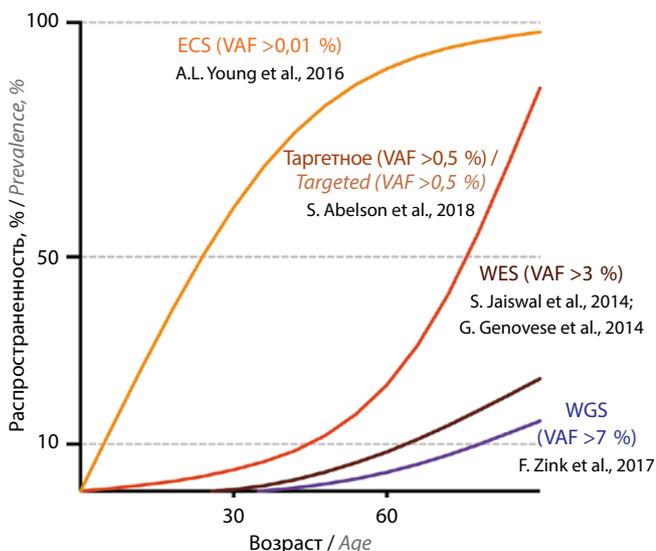


Рис. 2. Распространенность клонального гемопоэза неопределенного потенциала в зависимости от возраста и чувствительности обнаружения (для построения кривых использовали метод интерполяции сглаживающего сплайна с 4 узлами на основании данных [4, 5, 41–43]). ECS — секвенирование с коррекцией ошибок; VAF — частота вариантного аллеля; WES — полноэкзомное секвенирование; WGS — полногеномное секвенирование

Fig. 2. Prevalence of clonal hematopoiesis of indeterminate potential depending on age and detection sensitivity (curves were created using a smoothing spline interpolation method with four nodes based on data from references [4, 5, 41–43]). ECS — error correction sequencing; VAF — variant allele frequency; WES — whole exome sequencing; WGS — whole genome sequencing

при миелопролиферативных новообразованиях, которая ассоциирована с зародышевым гаплотипом (гаплотип 46/1, аллель rs10974944 [51, 52]). При изучении ARCH методом WES у 11 262 лиц показано, что некоторые случаи КГ могут возникать в результате нейтрального дрейфа в уменьшенном пуле стволовых клеток при отсутствии мутаций в генах-драйверах; также обнаружена делеция зародышевой линии в интроне 3 гена обратной транскриптазы теломеразы (*TERT*), которая предрасполагает к КГ (rs34002450) [41].

### Микроокружение

Крайне важным фактором, ассоциированным с развитием КГ, является микроокружение ГСК. Установлено, что трансплантация ГСК, трансдуцированных ретровирусным вектором для стимуляции регенерации путем активации протоонкогенов костного мозга, характеризовалась олигоклональностью восстановления гемопоэза в микросреде молодых особей. Однако у старых мышей наблюдается преимущественно моноклональное восстановление гемопоэза, что подчеркивает возрастные различия в регенеративном потенциале ГСК [53]. Представленные данные демонстрируют, что стареющая костномозговая ниша оказывает отчетливое селекционное давление на доминирующие клоны ГСК, тем самым облегчая переход к моноклональности, что может быть одной из основных причин онкогенеза в пожилом возрасте.

При КГ значительно повышен риск ССЗ и хронических легочных заболеваний, что подтверждает также связь КГ с хроническим воспалением, являющимся одним из важных патогенетических факторов соматических заболеваний [4, 5, 27]. У лиц с СНП отмечены повышенные уровни циркулирующих провоспалительных цитокинов: интерлейкинов (IL) 1 $\beta$ , IL-18, IL-6 и моноцитарного хемоаттрактантного белка 1, IL-8, С-реактивного белка, фактора некроза опухоли  $\alpha$  и макрофагального колониестимулирующего фактора [54–58]. Провоспалительный фенотип СНП демонстрирует значительную гетерогенность в зависимости от драйверного гена. Например, IL-1 $\beta$  и IL-18 активируются через инфламмасому и стимулируют увеличение уровня IL-6. Однако *TET2*-ассоциированный СНП приводит к повышению уровня IL-1 $\beta$ , а мутации в генах *JAK2* и *SF3B1* связаны с IL-18 [54].

### Генотоксическое воздействие

При определенных ятрогенных воздействиях могут происходить клональный отбор и экспансия. Результаты изучения данных 22 пациентов с ОМЛ, связанным с предшествующим лечением, показали, что у 4 больных до начала химиотерапии обнаружена точечная мутация гена *TP53* с низким значением VAF (0,003–0,7 %). Однако в ходе клонального отбора, обусловленного генотоксическим воздействием химиотерапии, отмечалось доминирование клона с мутацией *TP53*, что было также подтверждено на мышинных моделях [59].

В исследовании данных 1514 пациентов с МДС, которым выполнили аллогенную трансплантацию ГСК, продемонстрировано, что мутации в генах *TP53* и *PPM1D* чаще отмечались у пациентов с МДС, связанным с предшествующим лечением, по сравнению с больными с первичным МДС (15 % против 3 %) [60]. Это еще раз доказывает, что клоны, несущие данные мутации, пролиферируют под селективным воздействием химиотерапии. Данные мутации также обнаружены в крови у пациентов с раком яичника, легкого и ЗНО, развившимися после предшествующего химиотерапевтического и/или лучевого воздействия [61–64]. В исследовании с включением 8810 пациентов с солидными новообразованиями проводилось парное NGS (VAF  $\geq 0,01$  %) образцов опухоли и периферической крови. У 25 % пациентов выявлен КГ, причем 4,5 % больных имели мутации в генах-драйверах (VAF  $\geq 10$  %). Клональное кроветворение было ассоциировано с возрастом, курением и предшествующей лучевой терапией, а наличие мутаций в генах-драйверах приводило к снижению общей выживаемости. Интересно, что мутации генов *PPM1D* и *TP53* (СНП) были связаны с предшествующим воздействием химиотерапии и повышенным риском трансформации в миелоидную неоплазию [18, 65]. Аналогичные данные получены при исследовании крупной китайской когорты ( $n = 11\,525$ ; VAF  $\geq 0,5$  %). Мутации, связанные с СНП, обнаружены у 9,1 % пациентов в возрасте до 40 лет и у 23,1 % пациентов старше 80 лет [66]. В исследовании данных 21 146 пациентов с различными типами онкологических заболеваний, ранее получивших 1 из видов противоопухолевого лечения (цитотоксическая, лучевая, иммунная или таргетная терапия), распространенность СНП составила 30 % при медиане VAF 5 % (2–78 %), причем в 31 % случаев имелось  $>1$  мутации [67]. В соответствии с предыдущими данными наиболее часто отмечались мутации в генах *DNMT3A*, *TET2* и *ASXL1* [3–5]. Результаты исследования также продемонстрировали, что мутации в генах ответа на повреждение ДНК (*TP53*, *PPM1D* и *CHEK2*) были тесно связаны с противоопухолевым лечением. Кроме того, мутации генов *PPM1D* и *TP53* были ассоциированы с приемом производных платины, радионуклидов, ингибиторов топоизомеразы II и воздействием лучевой терапии. Наконец, авторы пришли к выводу, что среди пациентов с прогрессированием до миелоидной неоплазии (40 % с мутациями гена *TP53*) 59 % больных имели по крайней мере 1 из мутаций, присутствующих на стадии СНП, а в 91 % случаев трансформации предшествовало приобретение новых генетических событий [67].

### Внутренние дефекты клеток

Мутации, связанные с СНП, также выявлены в контексте синдромов недостаточности костного мозга [68]. Наследственные синдромы недостаточности костного мозга возникают в результате мутаций в ГСК и включают синдром коротких теломер, нарушение

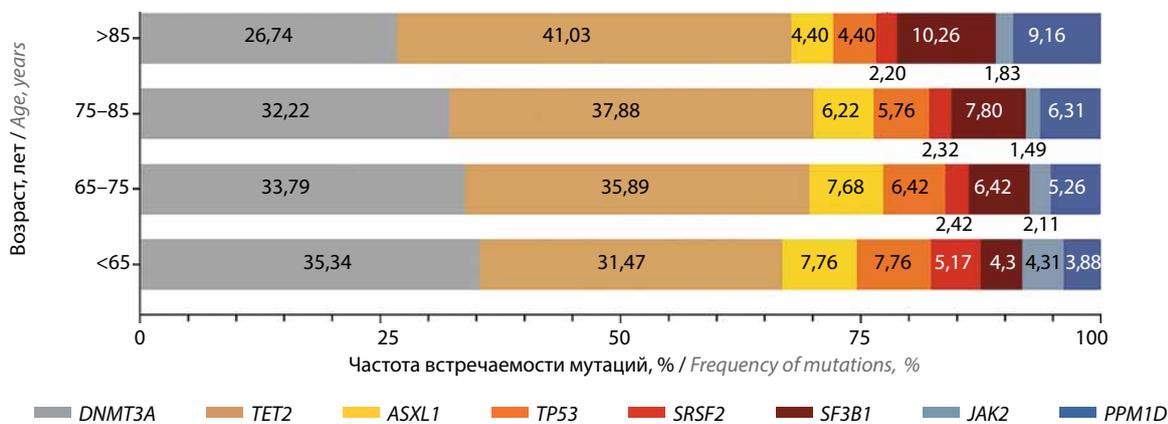
биогенеза рибосом (синдром Швахмана–Даймонда), увеличение повреждения ДНК (анемия Фанкони) и мутации *SAMD9/SAMD9L* (синдром MIRAGE). Мутации, случайно возникающие в ГСК, приводят к изменению клонального состава клеток крови, что способствует компенсаторным процессам, устраняющим ранее возникшие генетические дефекты [69]. Пациенты с апластической анемией, у которых получен ответ на иммуносупрессивную терапию и нет трансформации в МДС, с большей вероятностью имели соматические клоны с мутациями в наборе благоприятных генов (*BCOR* и *PIGA*). Наоборот, у пациентов, у которых развился МДС/ОМЛ, с большей вероятностью были мутации в группе неблагоприятных генов-драйверов (*DNMT3A*, *ASXL1*, *RUNX1* и др.). В целом КГ выявлен у 47 % пациентов с апластической анемией, причем чаще всего он проявлялся в форме приобретенных мутаций, частота которых увеличивалась с возрастом [70].

**Старение**

Кумулятивное геномное повреждение является отличительной чертой старения и в некоторой степени обусловлено стохастическими процессами [71, 72]. В целом для пожилого организма характерны некоторые особенности, такие как геномная нестабильность, укорочение теломер, эпигенетические изменения, нарушения протеостаза и усваиваемости питательных веществ, митохондриальная дисфункция, клеточное старение, истощение пула стволовых клеток с нарушением их функциональной активности и изменения межклеточной коммуникации [72]. Во время повторных репликаций в клетках в течение жизни естественным образом накапливаются случайные ошибки. К пожилому возрасту количество ошибок достигает критического числа, обуславливая переход от поликлонального кроветворения к олиго- или моноклональному в связи с появлением драйверных мутаций, которые обеспечивают более высокую приспособля-

емость по сравнению с клетками, несущими аллель дикого типа [67]. Кроме того, на протяжении всей жизни человека растет вероятность воздействия различных неблагоприятных факторов, которые накапливаются и оказывают более значимое кумулятивное влияние. Хроническое воспаление является характерной чертой старения [73]. Мутации генов *DNMT3A* или *TET2* – 2 наиболее распространенные эпигенетические aberrации, наблюдаемые при клональном кроветворении, связанном с возрастом и миелоидными ЗНО, инициируют провоспалительное состояние [74, 75]. Это указывает на тесную взаимосвязь нескольких факторов в патогенезе КГ.

В возрасте 60–70 лет наблюдается резкое снижение гемопоэтического клонального разнообразия, а доля циркулирующих клеток крови, полученных из отдельных гемопоэтических линий, может достигать 60 % [13, 41, 42]. Большинство клонов расширяются с постоянной скоростью, однако данные недавних исследований показывают, что клоны имеют различную кинетику роста, которая зависит от мутирующего гена и не связана с типом мутации [3, 4, 13, 76, 77]. Клоны с мутациями в генах *DNMT3A* и *TP53* демонстрируют самую медленную ежегодную скорость роста в 5 %, клональные линии с мутациями *TET2*, *ASXL1*, *PPM1D* и *SF3B1* расширяются примерно в 2 раза быстрее, а те, у которых есть мутации в факторах сплайсинга, таких как *SRSF2*, *PTPN11* и *U2AF1*, растут со средней годовой скоростью 15–20 % [76]. Таким образом, с возрастом изменяется соотношение мутирующих клонов (рис. 3). С одной стороны, это может быть обусловлено разной кинетикой роста клонов, с другой – тем, что для пожилых пациентов более характерен высококонкурентный олигоклональный тип кроветворения. Помимо быстрого роста, клоны с мутациями в генах фактора сплайсинга характеризуются плохим прогнозом, в частности при их обнаружении у пациентов с ОМЛ [78].



**Рис. 3.** Соотношение наиболее часто мутирующих драйверных генов клонального гемопоэза в разных возрастных диапазонах. Гистограмма построена на основании дополнительных материалов исследования М.А. Fabre и соавт. [76] с включением 385 человек  
Fig. 3. The ratio of the most frequently mutated driver genes of clonal hematopoiesis at different age ranges. The histogram is based on supplementary material from the study by M.A. Fabre et al. [76] with the inclusion of 385 participants

### Курение

Курение статистически значимо увеличивает риск развития КГ [4, 5, 41, 54, 67, 79–81]. В частности, у курильщиков вероятность носительства мутаций в драйверных генах КГ в 1,2–1,5 раза выше, чем у некурящих [54, 79]. У онкологических больных вероятность носительства мутаций в гене *ASXL1* в 2,5 раза выше среди курильщиков по сравнению с некурящими [67]. Связь мутаций потери функции *ASXL1* с курением подтверждена в исследовании 502 524 образцов (WES – 49 956; исследование однонуклеотидных полиморфизмов – 486 941) из когорты UK Biobank, а также в расширенном исследовании с дополнительным включением 173 585 пациентов из когорты Geisinger MyCode Community Health Initiative ( $n = 628\,388$ ) [81, 82]. Курение также увеличивает вероятность носительства мутаций в гене *CHEK2* в 2 раза [67]. Несмотря на очевидную связь курения с развитием КГ, необходимы дополнительные исследования по изучению патогенетических механизмов данной ассоциации.

### Метаболические расстройства

Метаболические состояния могут способствовать клональной экспансии, хотя данные неоднозначны. В исследовании, проведенном среди 8709 женщин в постменопаузе (средний возраст 66,5 года), выявлено, что у участниц с нормальным индексом массы тела ( $18,5–25\text{ кг/м}^2$ ) риск возникновения СНП был значительно ниже (отношение шансов 0,71) по сравнению с женщинами, страдающими ожирением (индекс массы тела  $>30\text{ кг/м}^2$ ), в полностью скорректированных моделях [83]. Напротив, результаты анализа данных 200 453 участников из когорты UK Biobank не обнаружили связи ожирения или СД 2 с СНП [79]. В то же время данные менделевского рандомизированного анализа показали, что более высокий генетически предсказанный индекс массы тела связан с увеличением размера клона ( $p = 0,029$ ), а повышенные уровни циркулирующего апополипротеина В коррелируют с увеличением риска мутаций в гене *TET2* ( $p = 0,032$ ) [79]. У пациентов с СД 2 отмечается повышенная вероятность обнаружения крупных mCA [84]. Количество употребляемых жиров, витаминов также может влиять на КГ [85, 86]. Связь метаболических нарушений с клонами, несущими мутацию в гене *TET2*, а также влияние витаминов А, С и D на активность ГСК и влияние перегрузки железом на развитие МДС и ОМЛ, опосредованных клонами с мутацией *SF3B1*, подтверждены во множестве исследований [56, 79, 86, 87]. Таким образом, остается актуальным вопрос о связи метаболических расстройств с клональным кроветворением.

### Влияние факторов окружающей среды

Воздействие химических веществ и ионизирующего излучения изучено на предмет их связи с СНП и его мутационным профилем. При обследовании 481 спасателя, прибывшего на место катастрофы во Всемир-

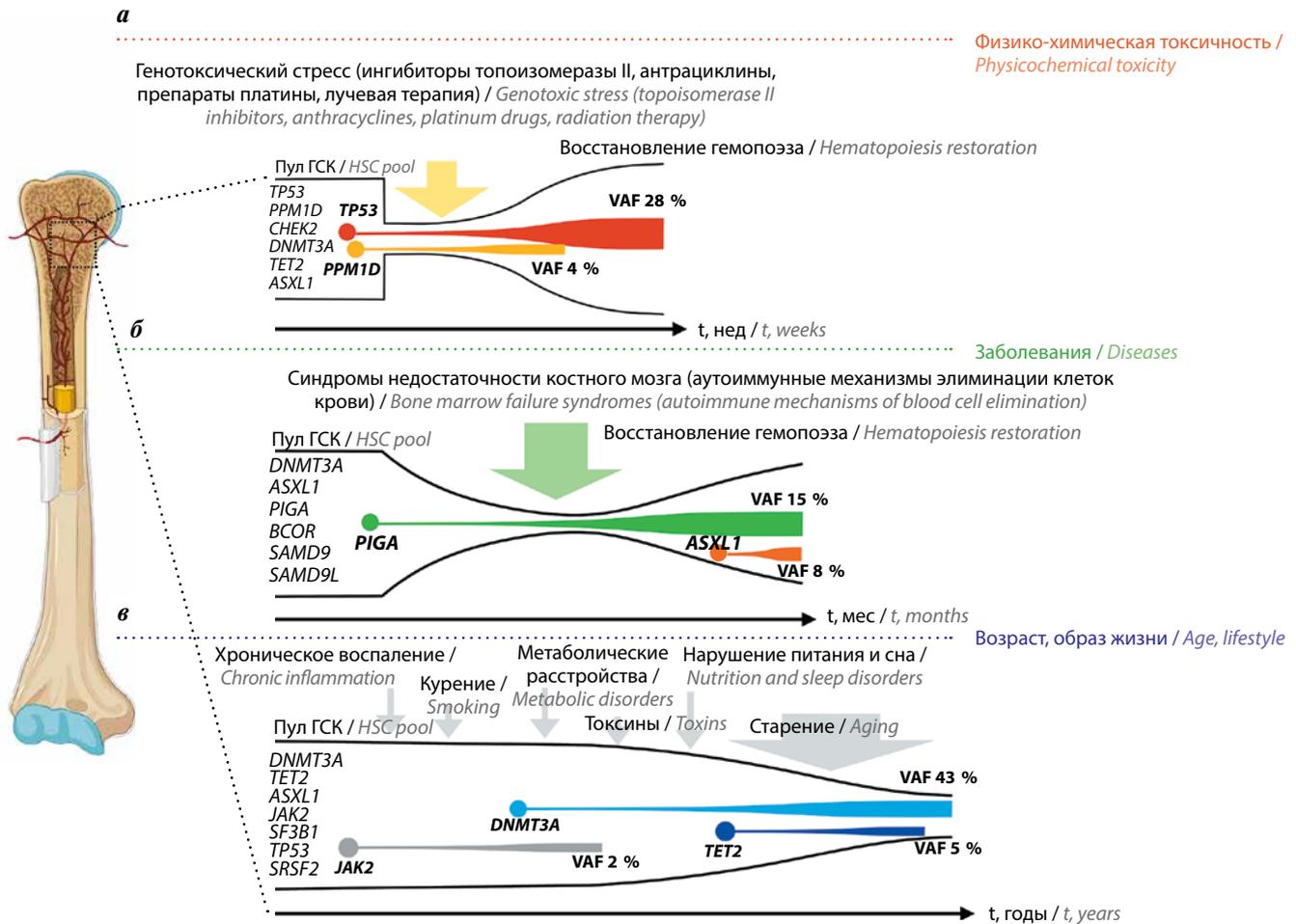
ном торговом центре 11 сентября 2001 г., в сравнении с 255 сотрудниками контрольной группы обнаружено значительное увеличение риска развития КГ (отношение шансов 3,14;  $p < 0,001$ ); преимущественно отмечались мутации в генах *DNMT3A* и *TET2*, частота которых увеличивалась с возрастом [88]. Данные наблюдений в Японии, полученные от лиц, выживших после атомной бомбардировки, без диагноза гематологического ЗНО, показали, что под воздействием радиации происходит ускорение процессов клональной экспансии клеток крови, что приводит к долгосрочному повышению циркулирующих моноцитов у лиц старше 60 лет [89]. В совокупности эти данные позволяют предположить, что экзогенный генотоксический стресс приводит к отбору естественных клонов, которые содержат мутации, придающие устойчивость к токсическим агентам. Однако только наличия изолированного СНП недостаточно для инициирования клонального отбора и расширения без дополнительного влияния других факторов [90].

Изучение мутаций генов-драйверов КГ проводилось также у космонавтов: в ретроспективном анализе 14 человек выявлены 34 несинонимичные мутации в 17 драйверных генах с наибольшей частотой в генах *TP53* и *DNMT3A* [91]. Таким образом, космическая радиация может избирательно воздействовать на драйверные гены КГ аналогично влиянию лучевой терапии [67]. Особый интерес представляют данные парного анализа образцов крови космонавтов-близнецов до, во время и после космического полета. У одного космонавта обнаружена мутация в гене *TET2* (VAF 4%), а у его брата-близнеца – 2 мутации в гене *DNMT3A* (VAF 2 и 7%). У космонавтов КГ развился почти на 2 десятилетия раньше среднего возраста обнаружения и продемонстрировал более высокие значения аллельной нагрузки по сравнению с группой из 157 онкологических больных соответствующего возраста, получивших лучевую терапию [92]. Механизмы развития КГ обобщены на рис. 4.

### Определение и сущность клонального гемопоэза

Мутации, характерные для КГ, выявляют не только у пациентов с установленным гематологическим заболеванием, но и у здоровых людей, а также у лиц с цитопениями без диагностированного заболевания крови. Поскольку носительство таких мутаций существенно повышает риск злокачественной трансформации, появилась необходимость четко разграничить эти состояния. Выделяют несколько вариантов КГ (табл. 1).

Клональный гемопоэз неопределенного потенциала представляет собой состояние, для которого характерны отсутствие морфологических признаков гематологического новообразования или другого известного клонального состояния, наличие соматической мутации ( $\geq 1$ ) с VAF  $\geq 2\%$  ( $\geq 4\%$  для мутаций генов, сцепленных с X-хромосомой, у мужчин), связанной



**Рис. 4.** Динамика и механизмы клонального отбора: а – цитотоксическая химио- и лучевая терапия вызывает острое подавление кроветворения из-за выраженной клеточной токсичности, при которой пролиферативное преимущество получают гемопоэтические стволовые клетки (ГСК), устойчивые к апоптотическим сигналам; б – при иммунной недостаточности костного мозга (например, анемия Фанкони, апластическая анемия, пароксизмальная ночная гемоглобинурия и др.) предпочтение будет отдано как клеткам, устойчивым к аутоиммунным реакциям, так и клеткам, которые сохраняют пролиферативный потенциал в среде, обедненной нормальными предшественниками, но богатой гемопоэтическими ростовыми факторами; в – многие внешние факторы влияют на клональный отбор со старением. VAF – частота вариантного аллеля. Жирным выделены драйверные гены в пуле ГСК

**Fig. 4.** Dynamics and mechanisms of clonal selection: а – cytotoxic chemo- and radiotherapy lead to acute suppression of hematopoiesis due to severe cellular toxicity, in which hematopoietic stem cells (HSC) that are resistant to apoptotic signals tend to have a proliferative advantage; б – in the case of bone marrow immune deficiency (for example, Fanconi anemia, aplastic anemia, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, etc.), there is a preference for both cells to be resistant to autoimmune reactions and for cells to maintain their proliferative potential. This preference arises in an environment depleted of normal precursors yet rich in hematopoietic growth factors; в – various external factors influence clonal selection with aging. VAF – variant allele frequency. Driver genes in the HSC pool are highlighted in bold

с онкогематологическим заболеванием [16, 93–97]. Значение VAF  $\geq 2\%$  может быть пересмотрено, если будет доказана прогностическая роль клонов меньшего размера. В табл. 2 указаны основные мутации генов-драйверов, наблюдаемых при КГ, а на рис. 5 – расчетная частота их встречаемости. Тем не менее недавно N. Bernstein и соавт. опубликовали результаты WES 200618 образцов из UK Biobank, где использовали концепцию обогащения несинонимичных мутаций по сравнению с нейтральными синонимичными (соотношение dN/dS) для идентификации генов, находящихся под положительным отбором (dN/dS > 1) [98]. Авторы обнаружили 17 дополнительных генов-драйверов КГ (*ZBTB33*, *ZNF318*, *ZNF234*, *SPRED2*, *SH2B3*, *SRCAP*, *SIK3*, *SRSF1*, *CHEK2*, *CCDC115*, *CCL22*, *BAX*, *YLPM1*, *MYD88*, *MTA2*, *MAGEC3* и *IGLL5*), для которых

соотношение dN/dS составило 5–660. Недавно была представлена модель boostDM-CN ([www.intogen.org/ch/boostdm](http://www.intogen.org/ch/boostdm); дата обращения 08.08.2024), которая использует возможности машинного обучения для идентификации драйверных и пассажирских мутаций при КГ [99].

Данные анализа онтологий с использованием набора генов (см. табл. 2) по биологическим процессам указывают на роль белковых продуктов генов CNIP в процессах регуляции транскрипции и пролиферации (рис. 6) [100, 101]. Результаты изучения сигнальных клеточных путей (источники онтологий KEGG [102, 103], Reactome [104] и WikiPathways [105, 106]) с фокусом исключительно на наиболее мутированные гены также демонстрируют обогащение путей, связанных с регуляцией процессов транскрипции ( $\geq 50\%$ ) и проведением

Таблица 1. Дифференциальная диагностика нарушений гемопоэза [93, 94, 107]

Table 1. Differential diagnosis of hematopoiesis disorders [93, 94, 107]

Параметр Parameter	ARCH	CHIP	ICUS	CCUS	IDUS	МДС низкого риска Low risk MDS	МДС высокого риска High risk MDS	ОМЛ AML
Моноклональность Monoclonality	+	+	–	+	–	+	+	+
Олигоклональность Oligoclonality	–	–	+	–	+	–	–	–
VAF, % <sup>a</sup>	Любая Any	≥2 <sup>b</sup>	–	≥2 <sup>b</sup>	–	>10 <sup>c</sup>	>10 <sup>c</sup>	>10 <sup>c</sup>
Дисплазия Dysplasia	–/+ (<10 %)	–/+ (<10 %)	–/+ (<10 %)	–/+ (<10 %)	+ (≥10 %)	+ (≥10 %)	+ (≥10 %)	+/-
Цитопения <sup>d</sup> Cytopenia <sup>d</sup>	–	–	+	+	–	+	+	+/-
Количество бластных клеток в костном мозге, % Number of blast cells in bone marrow, %	<5	<5	<5	<5	<5	<5	5–19	≥20 <sup>e</sup>
Особенности иммунофенотипа Immunophenotypic features	+/-	+/-	–/+	–	–/+	+	++	+++
Цитогенетические аномалии Cytogenetic abnormalities	+/-	+/-	–/+	–	–/+	+	++	++
Молекулярные aberrации Molecular aberrations	+	+	–	+	–	++	+++	+++
Риск прогрессирования <sup>f</sup> Risk of progression <sup>f</sup>	–/+	+/- (1 %)	+ (9 %)	++ (25 %) <sup>g</sup>	н/д <sup>h</sup> n/d <sup>h</sup>	++ (10–30 %)	++++ (40–70 %)	н/п n/a

<sup>a</sup>Мутации могут быть обнаружены с помощью традиционной цитогенетики, метода флуоресцентной гибридизации *in situ* или секвенирования по Сэнгеру/секвенирования нового поколения. При секвенировании VAF должна быть ≥2 %, чтобы мутация считалась диагностически значимой.

<sup>b</sup>У мужчин для мутаций генов, сцепленных с X-хромосомой, VAF должна быть ≥4 %.

<sup>c</sup>Минимальная аллельная нагрузка остается неопределенной, в качестве порогового значения установлена VAF >10 % [107, 108].

<sup>d</sup>Цитопения любой степени тяжести считается критерием, но ее продолжительность должна быть ≥4 мес.

<sup>e</sup>≤20 % при верификации ОМЛ с определяющими генетическими аномалиями.

<sup>f</sup>Ежегодная скорость прогрессирования у лиц с CHIP составляет 1 % [5, 56], вероятность клональной эволюции ICUS в течение 5 лет – 9 %, а для CCUS – 25 % [109]. Риск прогрессирования МДС низкого риска в ОМЛ в течение 5 лет составляет 10–30 %, а высокого – 40–70 % [110].

<sup>g</sup>5-летний риск прогрессирования в МДС или ОМЛ может достигать до 82 % при выявлении мутаций высокого риска и VAF ≥10 % [109, 110].

<sup>h</sup>Нет данных, вероятно, риск прогрессирования низкий.

**Примечание.** ARCH – клональный гемопоэз, связанный с возрастом; CHIP – клональный гемопоэз неопределенного потенциала; ICUS – идиопатическая цитопения неопределенного значения; CCUS – клональная цитопения неопределенного значения; IDUS – идиопатическая дисплазия неопределенного значения; МДС – миелодиспластический синдром; ОМЛ – острый миелоидный лейкоз; VAF – частота вариантного аллеля; н/д – нет данных; н/п – не применимо.

<sup>a</sup>Mutations can be detected using traditional cytogenetics, fluorescence *in situ* hybridization, or Sanger sequencing/next-generation sequencing. When sequencing, VAF must be ≥2 % to be considered diagnostically significant.

<sup>b</sup>In men, for X-linked gene mutations, the VAF value should be ≥4 %.

<sup>c</sup>The minimum allelic load remains uncertain; VAF >10 % is set as a threshold value [107, 108].

<sup>d</sup>Cytopenia of any severity is considered a criterion, but its duration must be at least 4 months.

<sup>e</sup>≤20 % when verifying AML with defining genetic abnormalities.

<sup>f</sup>The annual rate of progression in individuals with CHIP is 1 % [5, 56], the probability of clonal evolution within 5 years for ICUS is 9 %, and for CCUS is 25 % [109]. The risk of progression of low-risk MDS to AML within 5 years is 10–30 %, and high-risk MDS is 40–70 % [110].

<sup>g</sup>The 5-year risk of progression to MDS or AML can reach up to 82 % when high-risk mutations are present and VAF levels ≥10 % [109, 110].

<sup>h</sup>No data; probably, the risk of progression is low.

**Note.** ARCH – age-related clonal hematopoiesis; CHIP – clonal hematopoiesis of indeterminate potential; ICUS – idiopathic cytopenia of undetermined significance; CCUS – clonal cytopenia of undetermined significance; IDUS – idiopathic dysplasia of undetermined significance; MDS – myelodysplastic syndrome; AML – acute myeloid leukemia; VAF – variant allele frequency; n/d – no data; n/a – not applicable.

**Таблица 2.** Мутации генов-драйверов при клональном гемопоэзе по классификации Всемирной организации здравоохранения [94] и их частота встречаемости в популяции на основании данных 8 исследований, в которых суммарно методом полноэкзомного секвенирования обследовано 738 640 человек

Table 2. Mutations of driver genes in clonal hematopoiesis according to World Health Organization classification [94] and their frequency of occurrence based on the data of 8 studies, where a total of 738,640 people were examined using whole-exome sequencing

Ген Gene	Хромосома Chromosome	Вариант мутации Mutation variant	Справочный транскрипт Reference transcript	Частота (диапазон), % Frequency (range), %	Источники References
<i>DNMT3A</i>	2	Frameshift/nonsense/splice-site; missense in aa range: p.292–350; p.482–614 and p.634–912	NM_022552	51,57 (37,25–61,43)	[4, 5, 54, 79, 81, 111–113]
<i>TET2</i>	4	Frameshift/nonsense/splice-site; missense in aa range: p.1104–1481 and p.1843–2002	NM_001127208	17,67 (8,94–30,93)	[4, 5, 54, 79, 81, 111–113]
<i>ASXL1</i>	20	Frameshift/nonsense/splice-site in exon 11–12	NM_015338	7,78 (6,76–14,01)	[4, 5, 54, 79, 81, 111–113]
<i>JAK2</i>	9	p.V617F; missense/indel in aa range: p.536–547	NM_004972	3,19 (0,77–6,50)	[4, 5, 54, 79, 81, 111–113]
<i>PPM1D</i>	17	Frameshift/nonsense/splice-site in exon 5/6	NM_003620	2,74 (1,43–4,64)	[4, 54, 79, 81, 111–113]
<i>SRSF2</i>	17	Missense/in-frame deletion involving P95	NM_003016	1,84 (1,14–2,77)	[4, 54, 79, 81, 111–113]
<i>TP53</i>	17	Frameshift/nonsense/splice-site; missense in aa range: p.72; p.95–288 and p.337	NM_001126112	1,72 (1,24–4,10)	[4, 5, 54, 79, 111–113]
<i>SF3B1</i>	2	Missense in terminal HEAT domains (p.529–1201)	NM_012433	1,45 (0,94–4,02)	[4, 5, 54, 79, 111–113]
<i>GNB1</i>	1	Missense at p.K57/p.G53/p.I81	NM_002074	0,94 (0,43–2,73)	[5, 54, 79, 111–113]
<i>GNAS</i>	20	Missense at p.R201	NM_016592	0,6390,30–0,99)	[5, 54, 79, 111–113]
<i>CBL</i>	11	Missense in linker/RING finger domains (p.345–434)	NM_005188	0,62 (0,39–1,49)	[4, 5, 54, 79, 111–113]
<i>BRCC3</i>	X	Frameshift/nonsense/splice-site	NM_024332	0,50 (0,16–0,77)	[5, 54, 79, 111–113]
<i>MYD88</i>	3	p.L265P	NM_005373	0,43 (0,25–1,13)	[4, 5, 111, 112]
<i>CALR</i>	12	Frameshift in exon 9	NM_004343	0,39 (0,17–0,52)	[79, 111, 112]
<i>CREBBP</i>	16	Frameshift/nonsense/splice-site	NM_004380	0,37 (0,13–0,75)	[5, 54, 111–113]
<i>KRAS</i>	12	Missense at p.G12/p.G13/p.Q61/p.A146	NM_033360	0,34 (0,12–0,37)	[5, 54, 79, 111–113]
<i>IDH2</i>	15	Missense at p.R140 or p.R172	NM_002168	0,32 (0,20–0,51)	[4, 5, 54, 79, 111–113]
<i>PRPF40B</i>	12	Frameshift/nonsense/splice-site	NM_002641	0,31 (0,03–0,63)	[5, 54, 79, 111, 112]
<i>U2AF1</i>	21	Missense at p.S34/p.R156/p.Q157	NM_006758	0,28 (0,01–0,62)	[4, 5, 54, 79]
<i>BCORL1</i>	X	Frameshift/nonsense/splice-site	NM_021946	0,27 (0,10–0,64)	[5, 54, 79, 111–113]
<i>CUX1</i>	7	Frameshift/nonsense/splice-site	NM_181552	0,27 (0,18–0,37)	[5, 54, 111–113]
<i>NOTCH1</i>	9	Frameshift/nonsense/splice-site/missense in exon 26–34	NM_002468	0,27 (0,25–0,81)	[5, 111, 112]

Продолжение табл. 2  
Continuation of table 2

Ген Gene	Хромосома Chromosome	Вариант мутации Mutation variant	Справочный транскрипт Reference transcript	Частота (диапазон), % Frequency (range), %	Источники References
<i>BCOR</i>	X	Frameshift/nonsense/splice-site	NM_001123385	0,26 (0,09–0,59)	[5, 54, 79, 111–113]
<i>KDM6A</i>	X	Frameshift/nonsense/splice-site	NM_021140	0,25 (0,12–0,87)	[5, 54, 79, 111–113]
<i>EZH2</i>	7	Frameshift/nonsense/splice-site; missense in SET domain (p.617–732)	NM_001203247	0,23 (0,13–0,28)	[5, 54, 79, 111–113]
<i>RAD21</i>	8	Frameshift/nonsense/splice-site	NM_000314	0,19 (0,10–0,75)	[5, 54, 79, 111–113]
<i>PHF6</i>	X	Frameshift/nonsense/splice-site	NM_017617	0,17 (0,02–0,18)	[5, 54, 79, 111, 112]
<i>STAG2</i>	X	Frameshift/nonsense/splice-site	NM_006306	0,16 (0,06–0,65)	[5, 54, 79, 111–113]
<i>NRAS</i>	1	Missense at p.G12/p.G13/p.Q61	NM_002524	0,15 (0,10–0,75)	[5, 54, 79, 111–113]
<i>MPL</i>	1	p.S505G, p.S505N, p.S505C, p.L510P, del513, p.W515A, p.W515R, p.W515K, p.W515S, p.W515L, p.A519T, p.A519V, p.Y591D, p.W515-518KT	NM_005933	0,14 (0,03–0,25)	[5, 54, 79, 111–113]
<i>RUNX1</i>	21	Frameshift/nonsense/splice-site, p.S73F, p.H78Q, p.H78L, p.R80C, p.R80P, p.R80H, p.L85Q, p.P86L, p.P86H, p.S114L, p.D133Y, p.L134P, p.R135G, p.R135K, p.R135S, p.R139Q, p.R142S, p.A165V, p.R174Q, p.R177L, p.R177Q, p.A224T, p.D171G, p.D171V, p.D171N, p.R205W, p.R223C	NM_006265	0,14 (0,06–0,47)	[54, 79, 111–113]
<i>ZRSR2</i>	X	Frameshift/nonsense/splice-site	NM_005089	0,14 (0,08–0,37)	[5, 54, 79, 111–113]
<i>ETV6</i>	12	Frameshift/nonsense/splice-site	NM_001987	0,13 (0,05–0,18)	[5, 54, 111–113]
<i>JAK3</i>	19	p.M511T, p.M511I, p.A572V, p.A572T, p.A573V, p.R657Q, p.V715I, p.V715A	NM_000215	0,12 (0,05–0,49)	[5, 111, 112]
<i>SF3A1</i>	22	Frameshift/nonsense/splice-site	NM_015559	0,12 (0,12–0,21)	[5, 79, 112]
<i>SMC1A</i>	X	Missense at R96/R586	NM_004630	0,12 (0,03–0,27)	[5, 79, 111, 113]
<i>SMC3</i>	10	Frameshift/nonsense/splice-site	NM_005877	0,12 (0,07–0,24)	[5, 54, 79, 111–113]
<i>IDH1</i>	2	Missense at p.R132	NM_005896	0,09 (0,07–0,15)	[54, 79, 112, 113]
<i>BRAF</i>	5	Missense in aa range p.590–615; missense at p.G469	NM_004333	0,08 (0,03–0,25)	[5, 54, 79, 111, 113]
<i>CTCF</i>	16	Frameshift/nonsense/splice-site, p.R377C, p.R377H, p.P378A, p.P378L	NM_006565	0,08 (0,04–0,10)	[54, 111–113]
<i>PIGA</i>	X	Frameshift/nonsense/splice-site	NM_001015877	0,08	[79]
<i>CSF3R</i>	1	T615A, T618I, truncating c.741–791	NM_000760	0,07	[111]
<i>GATA2</i>	3	Frameshift/nonsense/splice-site, p.R293Q, p.N317H, p.A318T, p.A318V, p.A318G, p.G320D, p.L321P, p.L321F, p.L321V, p.Q328P, p.R330Q, p.R361L, p.L359V, p.A372T, p.R384G, p.R384K	NM_001145661	0,06 (0,02–0,34)	[54, 111–113]

Ген Gene	Хромосома Chromosome	Вариант мутации Mutation variant	Справочный транскрипт Reference transcript	Частота (диапазон), % Frequency (range), %	Источники References
<b>PTEN</b>	10	Frameshift/nonsense/splice-site	NM_001031698	0,06 (0,02–0,16)	[54, 111, 112]
<b>PTPN11</b>	12	Missense in aa range p.58–76 and p.491–510	NM_002834	0,03 (0,02–0,37)	[5, 54, 111–113]
<b>WT1</b>	11	Frameshift/nonsense/splice-site	NM_024426	0,03 (0,01–0,04)	[54, 113]
<b>CEBPA</b>	19	Frameshift/nonsense/splice-site	NM_004364	0,02 (0,02–0,03)	[79, 111, 112]
<b>CSF1R</b>	5	Missense at p.L301/p.Y969	NM_005211	Нет данных No data	Нет данных No data

**Примечание.** Frameshift – мутация со сдвигом рамки считывания; missense – миссенс-мутация; nonsense – нонсенс-мутация; splice-site – мутация сайта сплайсинга. Жирным выделены гены, которые по классификации Всемирной организации здравоохранения являются общими и/или клинически значимыми при клональном гемопоэзе.  
**Note.** Frameshift – mutation with a reading frame shift; missense – missense mutation; nonsense – nonsense mutation; splice-site – splice site mutation. Genes that, according to the World Health Organization classification, are common and/or clinically significant in clonal hematopoiesis are highlighted in bold.

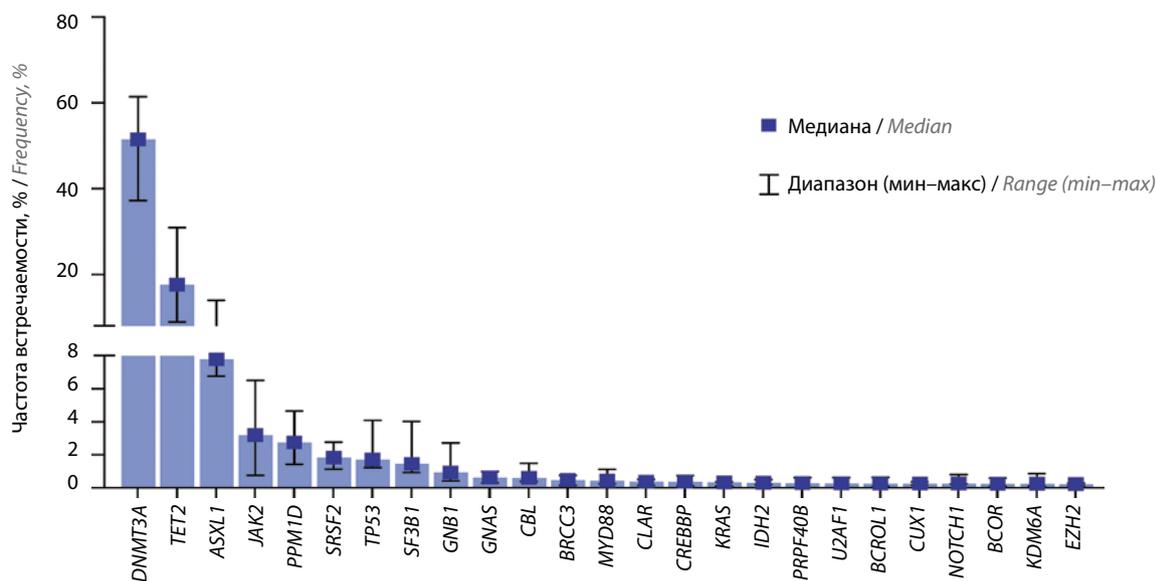


Рис. 5. Частота встречаемости мутаций 25 основных драйверных генов клонального гемопоэза по результатам полноэкзомного секвенирования пациентов [4, 5, 54, 79, 81, 111–113]  
Fig. 5. Frequency of mutations in 25 major driver genes of clonal hematopoiesis based on the whole exome sequencing [4, 5, 54, 79, 81, 111–113]

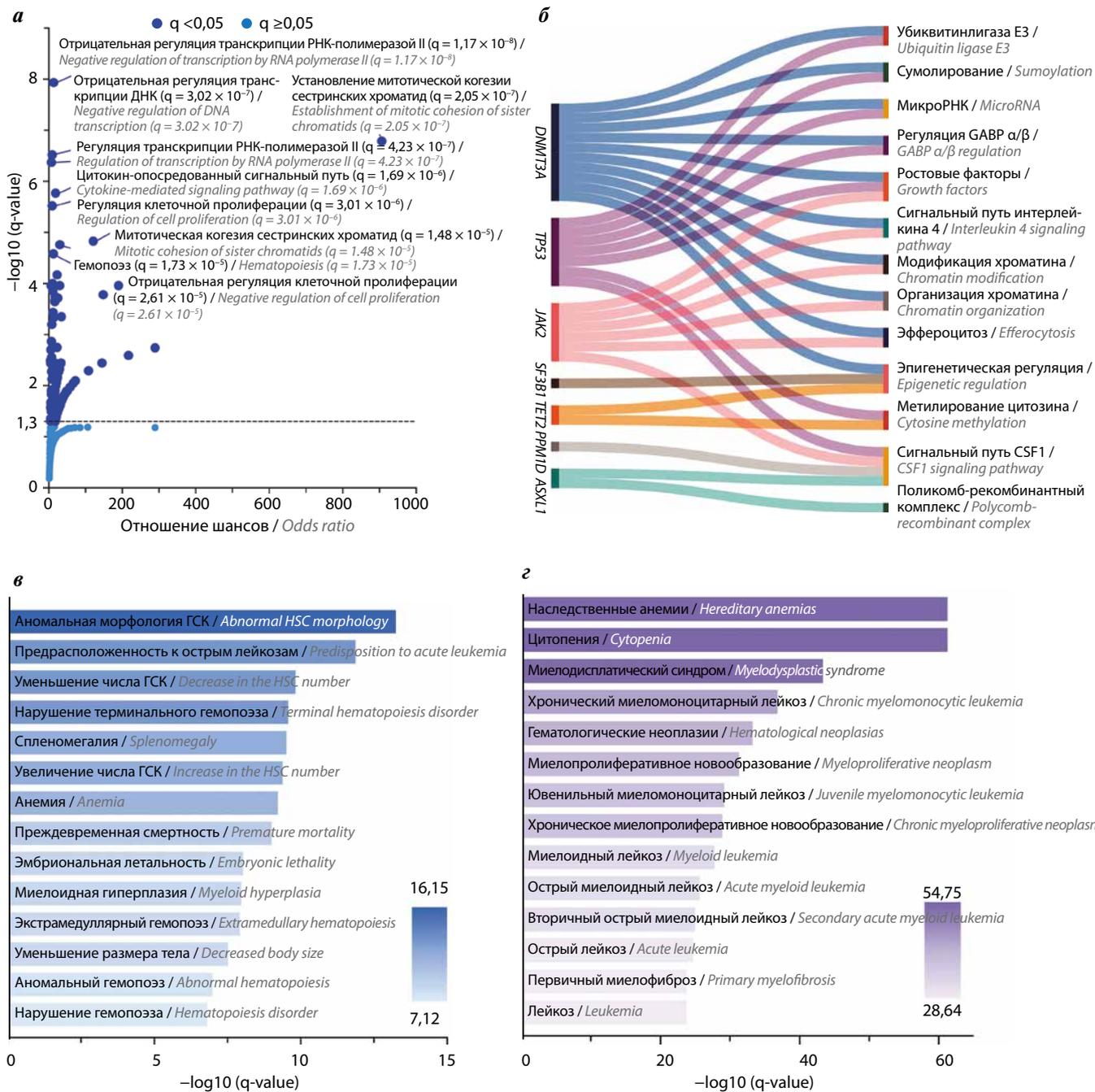
сигнала ростовых факторов. Драйверные гены КГ вовлечены в формирование различных фенотипов (MGI Mammalian [114, 115]), ассоциированных с аномалиями гемопоэза, и развитие заболеваний системы крови (DisGeNET [116]).

В первых 3 крупных исследованиях 2014 г. по КГ изучались мутации генов, являющихся драйверными как для миелоидных, так и для лимфоидных ЗНО [3–5]; в последующих работах акцент был смещен на изучение драйверных генов миелоидного гемопоэза. Однако в 2021 г. А. Niroula и соавт. изучили СНП у 55 385 и mCA у 420 969 лиц без гематологических ЗНО из UK Biobank и Mass General Brigham Biobank и классифицировали соматические генные мутации и mCA на

миелоидные и лимфоидные [111]. Таким образом, впервые было введено понятие лимфоидного СНП (табл. 3).

Для лимфоидного СНП (рис. 7) была характерна повышенная связь с лимфоидными ЗНО (HR 4,2;  $p < 0,0001$ ), особенно хроническим лимфолейкозом (HR 15,7). При этом отсутствовала связь с миелоидными новообразованиями с повышенным риском развития ишемической болезни сердца (HR 0,93;  $p = 0,80$ ) или увеличением общей смертности (HR 1,16;  $p = 0,591$ ) [111].

В зависимости от прогностической значимости соматических мутаций Р. Valent и соавт. предложили разделять КГ на СНП и клональный гемопоэз с онкогенным потенциалом (clonal hematopoiesis with oncogenic



**Рис. 6.** Результаты анализа обогащения 48 генов клонального гемопоэза неопределенного потенциала (см. табл. 2): а – по биологическим процессам (volcano plot) [100, 101]; б – по сигнальным путям (Sankey diagram) [102–106]; в – по фенотипам [114, 115]; з – по заболеваниям [116]. Данные получены с помощью Enrichr [20–22]. ГСК – гемопоэтическая стволовая клетка;  $-\log_{10}(q\text{-value})$  – отрицательный десятичный логарифм от  $q$ -значения ( $p$ -значение, скорректированное с учетом множественных сравнений)

**Fig. 6.** Results of enrichment analysis of 48 clonal hematopoiesis of indeterminate potential genes (see table 2): а – biological processes (volcano plot) [100, 101]; б – signaling pathways (Sankey diagram) [102–106]; в – phenotypes [114, 115]; з – diseases [116]. Analysis performed using Enrichr [20–22]. HSC – hematopoietic stem cell;  $-\log_{10}(q\text{-value})$  – negative decimal logarithm of  $q$ -value ( $p$ -value adjusted for multiple comparisons)

potential, CNOP), при котором возникают мутации в генах, ассоциированных с миелоидными неоплазиями, усиливающие дифференцировку и пролиферацию клеток (табл. 4) [117, 118]. Лица с CNOP относятся к группе высокого риска трансформации вне зависимости от значения VAF [43, 118]. Прогностические различия между мутациями CNOP и CNIP подтверждены в исследовании данных 150 пациентов с ОМЛ,

имеющих мутацию *NPM1*. На основе анализа клональной эволюции образцов ОМЛ авторами сделан вывод, что CNIP-подобные мутации (*DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1*, а также *IDH1*, *IDH2* и *SRSF*) не влияли на общую выживаемость, в то время как обнаружение CNOP-мутаций (*FLT3 TKD*, *GATA2*, *NRAS*, *PTPN11*, *WT1*, *TP53* и *RUNX1*) отрицательно сказывалось на выживаемости (HR 5,5;  $p = 0,002$ ) [119].

Таблица 3. Различия между миелоидным (M-CHIP) и лимфоидным (L-CHIP) клональным гемопоэзом неопределенного потенциала [111, 120]  
Table 3. Differences between myeloid (M-CHIP) and lymphoid (L-CHIP) clonal hematopoiesis of indeterminate potential [111, 120]

Параметр Parameter	M-CHIP*	L-CHIP*
Распространенность CHIP в возрасте 40–70 лет, % Frequency of CHIP in adults age 40–70 years, %	5,8**	1,3**
Распространенность mCA в возрасте 40–70 лет, % Frequency of mCAs in adults age 40–70 years, %	0,4	0,8
Наиболее частые мутации CHIP Most frequent CHIP mutations	<i>DNMT3A, TET2 и ASXL1</i> (87 % всех вариантов M-CHIP) <i>DNMT3A, TET2, and ASXL1</i> (87 % of M-CHIP variants)	<i>DUSP22, FAT1, KMT2D, SYNE1 и ATM</i> (около 20 % всех вариантов L-CHIP) <i>DUSP22, FAT1, KMT2D, SYNE1, and ATM</i> (~20 % of L-CHIP variants)
Наиболее частые mCA Most frequent mCAs	<i>LOH_TCL1A, Del20q, LOH_EP300, LOH_JAK2, Del5q, Tri8</i>	<i>Tri12, LOH_ITPKB, Del13q, LOH_MIR16-1, LOH_NOTCH1, Del10q</i>
Стадии созревания, на которых могут происходить мутации Stages of maturation where mutations may occur	ГСК и незрелые миелоидные предшественники HSCs and immature myeloid precursors	ГСК, незрелые лимфоидные предшественники и зрелые лимфоциты HSCs, immature lymphoid precursors, and mature lymphocytes

\*Для выявления M-CHIP использовалась панель из 56 генов на основании результатов ранее выполненных исследований [54, 56]; для оценки L-CHIP – панель из 235 генов, ассоциированных с патогенезом, молекулярной классификацией и клинической стратификацией лимфоидных новообразований.

\*\*Исключались варианты при следующих условиях: глубина покрытия <20; количество прочтений, поддерживающих вариантный аллель, <3; частота вариантного аллеля <2 %; частота аллеля gnomAD ≥0,001.

Примечание. mCA – мозаичная хромосомная aberrация; LOH – потеря гетерозиготности; Del – делеция; Tri – трисомия; ГСК – гемопоэтическая стволовая клетка.

\*To identify M-CHIP, a panel of 56 genes was used based on previous studies [54, 56]; to evaluate L-CHIP, a panel of 235 genes associated with the pathogenesis, molecular classification and clinical stratification of lymphoid neoplasms was used.

\*\*Variants were excluded under the following conditions: coverage depth <20; number of reads supporting the variant allele <3; variant allele frequency <2 %; gnomAD allele frequency ≥0.001.

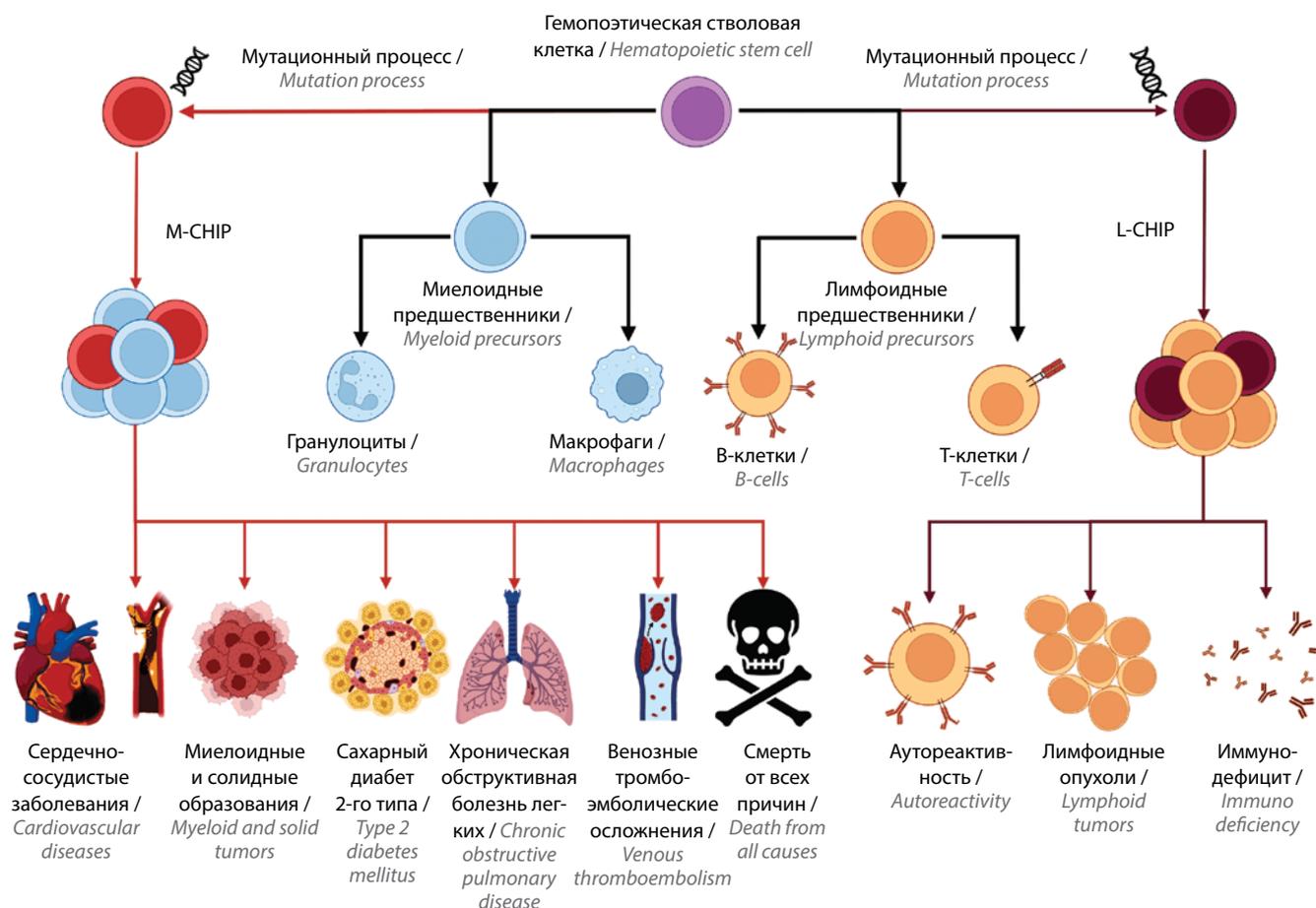
Note. mCA – mosaic chromosomal aberration; LOH – loss of heterozygosity; Del – deletion; Tri – trisomy; HSC – hematopoietic stem cell.

Случаи, когда тип мутации и величина аллельной нагрузки не имеют значения, определяют как ARCH. Для него характерно наличие соматической мутации в крови или костном мозге вне зависимости от порога VAF, типа и клинического значения мутации при отсутствии изменений в гемограмме и каких-либо признаков заболеваний системы крови [45, 96]. Предложены более формализованные диагностические критерии ARCH, согласно которым его следует определять исключительно методом NGS при следующих параметрах: 1) при покрытии >100 и <1000 VAF должна быть >2 % и <30 %; 2) при покрытии >1000 VAF может быть в диапазоне >0,5 % и <40 % [45].

Авторы настоящего обзора не разделяют мнение исследователей из [45], поскольку предложенные критерии в некоторой степени совпадают с определением CHIP, не позволяя провести дифференциальную диагностику между 2 состояниями. Различия между CHIP и миелоидной неоплазией стираются, если у пациента обнаруживается цитопения. После исключения других причин цитопении, если пациент не соответствует критериям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) для МДС, наиболее вероятным состоянием является

идиопатическая цитопения неопределенного значения (idiopathic cytopenia of undetermined significance, ICUS) [93, 94, 121]. Данная аббревиатура впервые предложена в 2007 г. для определения цитопении, не соответствующей критериям МДС низкого риска [122].

Идиопатическая цитопения неопределенного значения – состояние, характеризующееся цитопенией не менее чем в 1 ростке кроветворения при отсутствии диагностических критериев МДС и других гематологических заболеваний [93, 96]. В соответствии с 5-м изданием классификации опухолей кроветворной системы ВОЗ цитопения определяется как снижение гемоглобина <130 г/л у мужчин и <120 г/л у женщин, абсолютное количество нейтрофилов <1,8 × 10<sup>9</sup>/л и уровень тромбоцитов <150 × 10<sup>9</sup>/л [94]. В зависимости от вида цитопении выделяют несколько вариантов ICUS (табл. 5). Прогностически разделение ICUS на подтипы остается неопределенным, однако пациенты с ICUS с би- или панцитопенией могут иметь более высокий риск трансформации по сравнению с пациентами с ICUS с анемией или нейтропенией [107]. В отношении данной группы используют подход «наблюдай и жди» с регулярным контролем клинического



**Рис. 7.** Итоги миелоидного (M-CHIP) и лимфоидного (L-CHIP) клонального гемопоэза неопределенного потенциала (адаптировано из [120]). При M-CHIP соматические мутации связаны с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2-го типа, хронической обструктивной болезни легких, венозных тромбозов, миелоидных новообразований и с риском смерти от всех причин. При L-CHIP соматические мутации связаны с лимфоидными опухолями, аутореактивностью и иммунодефицитными состояниями

**Fig. 7.** Outcomes of myeloid (M-CHIP) and lymphoid (L-CHIP) clonal hematopoiesis of indeterminate potential (adapted from [120]). In M-CHIP, somatic mutations are associated with an increased risk of cardiovascular diseases, type 2 diabetes, chronic obstructive pulmonary disease, venous thrombosis, myeloid neoplasms, and the risk of death from all causes. In L-CHIP, somatic mutations are associated with lymphoid tumors, autoreactivity, and immunodeficiency

**Таблица 4.** Соматические мутации, связанные с клональным гемопоэзом с онкогенным потенциалом (адаптировано из [118])

**Table 4.** Somatic mutations associated with clonal hematopoiesis with oncogenic potential (adapted from [118])

Мутация Mutation	Эффект мутаций на клоны клеток Effects of the mutations on clonal cells			Миелоидная неоплазия Myeloid neoplasm
	Дифференцировка Differentiation	Пролиферация Proliferation	Онкогенез Oncogenesis	
<i>BCR-ABL1</i>	+	+	+	Ph <sup>+</sup> ХМЛ Ph <sup>+</sup> CML
<i>JAK2 V617F</i>	+	+/-	-	МПН MPN
<i>CALR</i>	+	+/-	-	МПН MPN
<i>MPL</i>	++	+/-	-	МПН MPN
<i>KIT D816V</i>	++	+/-	-	СМ SM
<i>FIP1L1-PDGFRΑ</i>	+	+/-	-	ХЭЛ, МПНэо CEL, MPN-eo

Мутация Mutation	Эффект мутаций на клоны клеток Effects of the mutations on clonal cells			Миелоидная неоплазия Myeloid neoplasm
	Дифференцировка Differentiation	Пролиферация Proliferation	Онкогенез Oncogenesis	
<i>RUNX1-RUNX1T1</i>	+/-	++	+	ОМЛ AML
<i>CBFβ-MYH11</i>	+/-	++	+	ОМЛ AML
<i>FLT3</i>	+/-	+	+/-	ОМЛ AML
<i>NPM1</i>	-	++	+/-	ОМЛ AML
<i>KRAS, HRAS</i>	-	++	+	ОМЛ AML
<i>TP53</i>	-	+	+	МПН, ХММЛ, ОМЛ MPN, CMML, AML

**Примечание.** Ph<sup>+</sup> – филадельфийская хромосома; ХМЛ – хронический миелоидный лейкоз; МПН – миелопролиферативное новообразование; СМ – системный мастоцитоз; ХЭЛ – хронический эозинофильный лейкоз; МПНэо – миелопролиферативное новообразование с эозинофилией; ОМЛ – острый миелоидный лейкоз; ХММЛ – хронический миеломоноцитарный лейкоз.  
**Note.** Ph<sup>+</sup> – Philadelphia chromosome; CML – chronic myeloid leukemia; MPN – myeloproliferative neoplasm; SM – systemic mastocytosis; CEL – chronic eosinophilic leukemia; MPN-eo – myeloproliferative neoplasm with eosinophilia; AML – acute myeloid leukemia; CMML – chronic myelomonocytic leukemia.

**Таблица 5.** Варианты идиопатической цитопении неопределенного значения (ICUS) (адаптировано из [94, 107])  
**Table 5.** Variants of idiopathic cytopenia of undetermined significance (ICUS) (adapted from [94, 107])

Вариант ICUS Variant of ICUS	Диагностические критерии Diagnostic features
ICUS-A	Соответствие критериям ICUS (МДС исключен), стойкая анемия (уровень гемоглобина <130 г/л у мужчин и <120 г/л у женщин в течение ≥4 мес), нормальные содержание тромбоцитов и АЧН ICUS criteria fulfilled (MDS excluded), persistent anemia (hemoglobin <130 g/L in men and <120 g/L in women for at least 4 months), normal platelet counts and ANC
ICUS-N	Соответствие критериям ICUS (МДС исключен), стойкая нейтропения (АЧН <1,8 × 10 <sup>9</sup> /л в течение ≥4 мес), нормальные уровень гемоглобина и количество тромбоцитов ICUS criteria fulfilled (MDS excluded), persistent neutropenia (ANC <1.8 × 10 <sup>9</sup> /L for at least 4 months), normal hemoglobin and platelet counts
ICUS-T	Соответствие критериям ICUS (МДС исключен), стойкая тромбоцитопения (уровень тромбоцитов <150 × 10 <sup>9</sup> /л в течение ≥4 мес), нормальные уровень гемоглобина и АЧН ICUS criteria fulfilled (MDS excluded), persistent thrombocytopenia (platelets <150 × 10 <sup>9</sup> /L for at least 4 months), normal hemoglobin and ANC
ICUS-PAN	Соответствие критериям ICUS (МДС исключен), стойкая би- или панцитопения (в течение ≥4 мес) ICUS criteria fulfilled (MDS excluded), persistent bi- or pan-cytopenia (for at least 4 months)

**Примечание.** ICUS-A – ICUS с анемией (идиопатическая анемия неопределенного значения); ICUS-N – ICUS с нейтропенией (идиопатическая нейтропения); ICUS-T – ICUS с тромбоцитопенией (идиопатическая цитопения неопределенного значения); ICUS-PAN – ICUS с би- или панцитопенией (идиопатическая би- или панцитопения неопределенного значения); МДС – миелодиспластический синдром; АЧН – абсолютное число нейтрофилов.  
**Note.** ICUS-A – ICUS with anemia (idiopathic anemia with unknown significance); ICUS-N – ICUS with neutropenia (idiopathic neutropenia); ICUS-T – ICUS with thrombocytopenia (idiopathic thrombocytopenia of unknown significance); ICUS-PAN – ICUS with bi- or pan-cytopenia (idiopathic bi- or pan-cytopenia of unknown significance); MDS – myelodysplastic syndromes; ANC – absolute neutrophil count.

анализа крови в связи с относительно высоким риском прогрессирования.

Когда пациент с ICUS приобретает соматическую мутацию в гене миелоидной направленности, но при этом отсутствуют критерии МДС, диагностируют кло-

нальную цитопению неопределенного значения (clonal cytopenia of undetermined significance, CCUS).

Клональная цитопения неопределенного значения – состояние, определяемое как CHIP (VAF ≥ 2%), для которого характерно наличие стойкой (≥4 мес)

цитопении не менее чем в 1 ростке кроветворения при отсутствии диагностических критериев МДС и других гематологических заболеваний, определенных критериями ВОЗ [93, 94, 96, 97, 123]. В 5-м издании классификации опухолей кроветворной системы ВОЗ, а также последней редакции Международной консенсусной классификации миелоидных новообразований и острых лейкозов (International Consensus Classification, ICC) формально определены только понятия СНР и CCUS [94, 97]. В большинстве случаев у пациентов с устойчивой цитопенией выполняют морфологические и гистологические исследования костного мозга для исключения дисплазии или бластога. Дисплазия может наблюдаться при различных заболеваниях, помимо МДС, в связи с чем важна не только качественная, но и количественная оценка ( $\geq 10$  % диспластических клеток для всех линий гемопоэза) [94]. Следует отметить, что признаки дисплазии могут быть выявлены и у лиц с нормальными показателями клинического анализа крови. Таким образом, состояние, характеризующее дисплазией  $\geq 1$  линии при отсутствии цитопении, диагностических критериев МДС и других гематологических заболеваний, определенных критериями ВОЗ, называется идиопатической дисплазией неопределенного значения (idiopathic dysplasia of undetermined significance, IDUS) [93, 96].

Риск прогрессирования в миелоидную неоплазию у лиц с CCUS намного выше, чем у носителей ICUS и СНР [4, 5]. В исследовании данных 683 пациентов с необъяснимыми цитопениями проведен NGS-анализ с использованием панели из 40 генов, ассоциированных с миелоидными новообразованиями. Авторы продемонстрировали, что 64 % пациентов имели соматическую мутацию (СНР) по крайней мере в 1 гене. У пациентов с ICUS наблюдались более низкая частота мутаций с минимальными значениями VAF (медиана 27 %) по сравнению с пациентами с CCUS, имеющими аллельную нагрузку  $\geq 30$  %, и статистически значимо более высокий риск прогрессирования по сравнению с ICUS (75 % против 10 % в течение 5-летнего периода соответственно) [109]. Однако скорость прогрессирования также зависит от типа мутировавшего гена. В различных исследованиях показано, что мутации в генах сплайсинга *ASXL1*, *RUNX1* и *TP53* обеспечивают более высокую скорость прогрессирования и связаны с более коротким латентным периодом до явной диагностики МДС [124].

Когда у пациентов с КГ выявляют абсолютный и относительный моноцитоз в периферической крови ( $\geq 0,5 \times 10^9$ /л и  $\geq 10$  % соответственно) и при этом отсутствуют диагностические критерии хронического миеломоноцитарного лейкоза или другого гематологического заболевания, такое состояние предложено определять как клональный моноцитоз неопределенного значения. Повышенное содержание клеток периферической крови (цитоз) при отсутствии морфологических признаков поражения костного мозга,

а также диагностических критериев гематологического заболевания условно называют клональным цитозом неопределенного значения [125].

### Клональная экспансия в других тканях

Соматический мозаицизм в клетках гемопоэтической системы – всего лишь 1 пример клональной экспансии, связанной с приобретением соматических мутаций, которая происходит в каждой ткани и пропорциональна возрасту и скорости пролиферации клеток в конкретной ткани [126]. В то время как ГСК приобретают около 1 экзонной мутации каждые 10 лет [14, 95], скорость приобретения мутаций в других тканях точно не установлена, но, вероятно, имеет схожий порядок значений с учетом того, что все распространенные эпителиальные ЗНО встречаются в основном после 50 лет. При изолированном исследовании ткани пищевода от 9 здоровых лиц выявлены связанные с возрастом соматические мутации в генах, ассоциированных с ЗНО пищевода, включая *NOTCH1*, *NOTCH2*, *NOTCH3*, *ARID1A* и *TP53* [127]. Аналогично при исследовании 173 образцов ткани головного мозга соматические мутации идентифицированы в 50 % образцов с наибольшей частотой в генах *DNMT3A* и *TET2* [128]. Таким образом, очевидно, что случайное накопление мутаций с течением времени, влияющее на приспособленность определенных клеток и их потомков и способствующее их клональной экспансии, вовсе не является уникальной характеристикой ГСК. Однако клональная экспансия клеток кроветворной ткани имеет особые последствия, поскольку клетки крови циркулируют в больших количествах, активно взаимодействуя с другими тканями и часто покидая пределы сосудистого русла [95].

### Роль клонального гемопоэза в онкогенезе

Предложены различные гипотезы относительно механизма перехода СНР в миелоидную неоплазию. Мутировавшие гены при СНР способны давать пролиферативное преимущество пораженным клеткам, обеспечивая привилегированное клональное расширение. Также установлено, что риск прогрессирования у пациентов с СНР тесно связан с аллельной нагрузкой. Действительно, носители мутаций с VAF  $\geq 10$  % имеют более высокий риск прогрессирования (HR 49;  $p < 0,001$ ) по сравнению с VAF  $< 10$  % [5]. Помимо величины аллельной нагрузки, с риском прогрессирования положительно коррелирует количество выявленных мутаций ( $\geq 2$ ) [43, 129]. Кроме указанных факторов, на прогноз у пациентов с СНР также влияет зиготность. Недавно продемонстрировано (когорты из UK Biobank;  $n = 451\,190$  и BioVU;  $n = 91\,335$ ), что комбинация мутаций, в частности *DNMT3A* R882 и *JAK2* V617F, с нейтральной по числу копий потерей гетерозиготности значительно повышает риск ЗНО крови (например, для сочетания *JAK2* V617F и 9p CN-LOH HR составило 54,76;  $p < 0,001$ ) [130]. Молекулярные

изменения, характерные для СНП, могут обеспечивать преимущество выживания ГСК за счет сохранения возможностей самообновления и блокирования дифференцировки (мутации генов *DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1*) и/или потенцирования пути ответа на повреждение ДНК без активации апоптоза (*TP53*, *PPM1D*) [15].

Клоны СНП способны проникать в микросреду солидных опухолей, что было доказано путем прямого секвенирования лейкоцитов, инфильтрирующих опухоль. В 47 % (7/15) образцов опухолей, полученных от пациентов с первичным нелеченым раком молочной железы, присутствуют мутации СНП в CD45-клетках [131]. Позже было показано, что по крайней мере 8 % диагностированных мутаций при секвенировании только образцов новообразований солидной природы, вероятно, вызваны присутствием клеток КГ [132, 133]. Мутации, которые не были обнаружены в микропрепаратах солидных опухолей, имели VAF 5–20 % и были сильно обогащены в лейкоцитах, инфильтрирующих опухоль, по сравнению с мононуклеарными клетками периферической крови. Вероятно, это связано с тем, что клоны СНП имеют преимущество в способности инфильтрировать опухоль по сравнению с другими лейкоцитами. Таким образом, для более точной интерпретации опухолевых мутаций необходимо проводить параллельное секвенирование материала из образца опухоли и периферической крови.

### Связь клонального гемопоэза с соматической патологией

С момента первых исследований описана очевидная связь СНП с ССЗ и установлено, что у носителей КГ смертность от всех причин выше на 40–50 % [5, 56, 134, 135]. В частности, риск острых коронарных синдромов одинаков как для носителей СНП, так и для пациентов с неконтролируемой дислипидемией или курением. В исследовании с включением данных 4726 пациентов с ишемической болезнью сердца и 3529 человек контрольной группы установили, что у носителей СНП значение HR для миокардиальных событий было в 1,9 раза выше, чем у лиц без СНП, при анализе 2 проспективных когорт. В то же время при анализе 2 ретроспективных когорт риск оказался еще больше (HR 4,0) [56]. Впоследствии была подтверждена связь КГ с ишемическим инсультом, заболеванием периферических артерий, СД 2, хронической обструктивной болезнью легких, бронхиальной астмой, хронической болезнью почек и печени, подагрой, остеопорозом, ANCA-ассоциированными васкулитами, воспалительными заболеваниями кишечника и гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом [78, 112, 113, 135–137]. Подводя итог, стоит упомянуть о недавно опубликованных результатах систематического обзора (88 исследований с числом участников 45–470 090) с метаанализом, согласно которым носители СНП имеют повышенные риски смерти от всех причин (HR 1,34), ЗНО (HR 1,46), сердечно-сосудистых собы-

тий (HR 1,40), ишемической болезни сердца (HR 1,76), инсульта (HR 1,16), сердечной недостаточности (HR 1,27), гемобластозов (HR 4,28), рака легкого (HR 1,40), почечной недостаточности (HR 1,25) и тяжелой формы COVID-19 (HR 1,46) [138].

### Стратификация риска клонального гемопоэза

Поскольку КГ и его варианты повсеместно распространены у людей в пожилом возрасте и характеризуются повышенным общим риском трансформации в онкогематологические новообразования, остается актуальным вопрос разработки прогностической модели оценки данного риска и выявления пациентов группы неблагоприятного прогноза. Исследователями из Dana-Farber Cancer Institute недавно была представлена прогностическая модель оценки риска КГ (clonal hematopoiesis risk score, CHRS), стратифицирующая пациентов на 3 группы (табл. 6, 7). Модель разработана на ретроспективных данных 193 743 здоровых участников из UK Biobank и протестирована на контрольной группе из 245 147 человек [139]. Прогностическая модель CHRS оценивает риск трансформации СНП или ССЗ в миелоидную неоплазию и включает оценку мутаций гена *DNMT3A*, наличие мутаций высокого риска (*SRSF2*, *SF3B1*, *ZRSR2*, *JAK2*, *RUNX1*, *IDH1*, *IDH2*, *FLT3*, *TP53* и *PPM1D*),  $\geq 2$  мутаций, VAF  $\geq 20$  %, возраст  $\geq 65$  лет, наличие ССЗ вместо СНП и эритроцитарные индексы (ширина распределения эритроцитов  $\geq 15$  % и средний объем эритроцита  $\geq 100$  фл) [139].

Другой подход к оценке риска миелоидных неоплазий у пациентов с КГ состоял в разработке мультипараметрической системы на основании данных WES 454 340 образцов из UK Biobank. В модель прогнозирования риска развития ОМЛ, МДС и миелопролиферативных новообразований (MN-predict) в течение 15 лет вошли данные о возрасте, поле, мутациях КГ, а также параметры клинического анализа крови [140]. Преимуществом MN-predict по сравнению с CHRS является ее способность учитывать риск в отношении каждого подтипа миелоидного новообразования, поскольку параметры анализа крови, такие как цитопения, могут иметь противоположное прогностическое значение в отношении риска МДС по сравнению с миелопролиферативными новообразованиями.

Актуальным остается вопрос прогнозирования исходов ССЗ. По результатам многофакторного анализа данных 357 пациентов выявлено 3 ключевых неблагоприятных прогностических фактора: наличие мутаций генов сплайсинга (2 балла), количество тромбоцитов  $< 100 \times 10^9$ /л (2,5 балла) и  $\geq 2$  мутаций (3 балла). Вес временных рассчитан на основе коэффициентов из модели пропорциональных рисков Кокса, что позволило разработать шкалу риска клональной цитопении (clonal cytopenia risk score, CCRS) (табл. 8, 9). Модель CCRS позволяет стратифицировать пациентов на группы низкого ( $< 2,5$  балла), промежуточного (2,5... $< 5$  баллов) и высокого риска ( $\geq 5$  баллов). Шкала продемонстрировала

Таблица 6. Шкала оценки риска клонального гемопоэза [139]

Table 6. Clonal hematopoiesis risk assessment scale [139]

Переменная Variable	Значение, баллы Value, points				
	0,5	1	1,5	2	2,5
Мутация DNMT3A DNMT3A mutation	Есть Present	Нет Absent	–	–	–
Мутация высокого риска High risk mutation	–	Нет Absent	–	–	Есть Present
Число мутаций Mutation number	–	1	–	≥2	–
ВAF	–	<20 %	–	≥20 %	–
RDW	–	<15 %	–	–	≥15 %
MCV	–	<100 фл <100 fl	–	–	≥100 фл ≥100 fl
Цитопения Cytopenia	–	CHIP	CCUS	–	–
Возраст Age	–	<65 лет <65 years	≥65 лет ≥65 years	–	–

Примечание. VAF – частота вариантного аллеля; RDW – ширина распределения эритроцитов; MCV – средний объем эритроцита; CHIP – клональный гемопоэз неопределенного потенциала; CCUS – клональная цитопения неопределенного значения.  
Note. VAF – variant allele frequency; RDW – red cell distribution width; MCV – mean corpuscular volume; CCUS – clonal cytopenia of undetermined significance; CHIP – clonal hematopoiesis of indeterminate potential.

Таблица 7. Группы риска по шкале оценки риска клонального гемопоэза [139]

Table 7. Risk categories according to clonal hematopoiesis risk assessment scale [139]

Группа риска Risk category	Сумма баллов Score	5-летняя КЗ, % 5-year CI, %	10-летняя КЗ, % 10-year CI, %
Низкий Low	≤9,5	0,232 ± 0,0484	0,669 ± 0,0827
Промежуточный Intermediate	10–12	2,76 ± 0,482	7,83 ± 0,807
Высокий High	≥12,5	24,4 ± 4,12	52,2 ± 4,96

Примечание. Здесь и в табл. 9: КЗ – кумулятивная заболеваемость.  
Note. Here and in table 9: CI – cumulative incidence.

высокую эффективность в прогнозировании 2-летней кумулятивной заболеваемости миелоидными неоплазиями: для групп низкого, среднего и высокого риска показатели составили 6,4; 14,1 и 37,2 % соответственно (Gray test;  $p < 0,0001$ ). Валидацию CCRS провели на независимой когорте из 104 пациентов с CCUS, подтвердив ее прогностическую ценность [141].

В 2022 г. для стратификации пациентов с МДС на группы риска в зависимости от общей выживаемости и выживаемости без лейкоза предложена молекулярная международная прогностическая система оценки (International Prognostic Scoring System – Molecular, IPSS-M) [142]. Данная шкала также может использо-

ваться у лиц с CCUS, что было впервые подтверждено в ретроспективном исследовании данных 103 пациентов, которое продемонстрировало статистическую значимость различий в отношении общей выживаемости ( $p < 0,0001$ ) и выживаемости без миелоидной неоплазии ( $p < 0,0001$ ) [143].

### Методы потенциального воздействия при клональном гемопоэзе

Исследование клональности предоставляет возможность лучше понять природу и механизмы адаптации гемопоэза в стареющем организме, а также дает представление о процессах, лежащих в основе злокачественной

трансформации. Кроме того, исследование КГ позволит лучше изучить общие механизмы возрастных соматических заболеваний, таких как хронические болезни сердца и легкого, СД 2, ЗНО. Таким образом, наличие КГ может потребовать изменений в образе жизни или потенциального медицинского вмешательства [144].

Таблица 8. Шкала риска клональной цитопении

Table 8. Clonal cytopenia risk score

Переменная Variable	Баллы Points
Мутации генов сплайсинга Splicing mutations	2
Количество тромбоцитов $<100 \times 10^9/\text{л}$ Platelet count $<100 \times 10^9/\text{L}$	2,5
$\geq 2$ мутаций $\geq 2$ mutations	3

Таблица 9. Группы риска по шкале риска клональной цитопении

Table 9. Risk categories according to clonal cytopenia risk score

Группа риска Risk category	Сумма баллов Score	2-летняя КЗ, % 2-year CI, %
Низкий Low	$<2,5$	6,4
Промежуточный Intermediate	$2,5...<5$	14,1
Высокий High	$\geq 5$	37,2

Существуют рекомендации по скринингу КГ у пациентов с необъяснимыми стойкими цитопениями ( $\geq 4$  мес), при случайно обнаруженных соматических мутациях в ходе обследования по поводу солидных новообразований, перед аутологичной трансплантацией ГСК и CAR-T-терапией, проведением химиотерапии и терапии ингибиторами PARP, у пациентов с атеросклеротическими сосудистыми заболеваниями и ишемической кардиомиопатией, не объясняемыми традиционными факторами риска, а также у пациентов с наследственными предрасположенностью и синдромами недостаточности костного мозга [125].

Одной из возможных стратегий терапии для снижения риска трансформации у пациентов с КГ является перепрофилирование таргетной терапии, используемой для лечения МДС/ОМЛ, в зависимости от обнаруженной мутации. Например, при мутациях генов *IDH1/2* могут использоваться одноименные ингибиторы (эназидениб, ивосидениб и олутасидениб), подавляющие выработку онкометаболитов и способствующие дифференцировке миелоидных клеток [145]. В настоящее время эназидениб изучается в исследо-

вании I фазы для терапии CCUS с мутацией *IDH2* (NCT05102370), а ивосидениб – у лиц с CCUS и мутацией *IDH1* (NCT05030441). У пациентов с мутацией *JAK2V617F* могут использоваться одноименные ингибиторы (руксолитиниб, федратиниб), которые снижают вероятность тромбозов, уровни IL-18 и прогрессирование атеросклероза у лабораторных животных с *TET2*-CHIP [146].

Доказано, что КГ патогенетически ассоциирован с хроническим воспалением, в связи с чем эффективно может быть использована противовоспалительная терапия. Показано, что сигнализация IL-1 опосредует расширение клонального кроветворения Tet2<sup>+/-</sup> при старении, а генетическая делеция рецептора IL-1, фармакологическое ингибирование сигнализации IL-1 или использование антибиотиков для подавления бактериального микробиома в модели стареющей кроветворной системы приводят к смягчению возрастных воспалительных признаков и сохранению нормальной дифференцировки клеток миелолимфопоэза [147, 148]. Канакинумаб – моноклональное антитело против IL-1 $\beta$ , которое оценено в исследовании CANTOS (Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study) на субъектах с высоким сердечно-сосудистым риском [149], в настоящее время изучается у пациентов с МДС (NCT04239157) и CCUS высокого риска (NCT05641831). В связи с тем, что сигнальный путь TGF $\beta$ -SMAD, регулирующий гемопоэз, чрезмерно активируется при МДС, возможно использование луспатерцепта, связывающего лиганды TGF $\beta$ , у пациентов с CCUS или IDUS [150, 151].

Для профилактики рецидивирующих сердечно-сосудистых событий у пациентов с КГ может применяться колхицин в низких дозах (0,5 мг/сут) [152]. С другой стороны, согласно данным крупного исследования по изучению КГ, ингибирование IL-6 не снижает риск ССЗ у носителей CHIP [82]. Другим потенциальным подходом снижения риска прогрессирования ССЗ у пациентов с CHIP является использование витамина С в связи с появлением данных о его роли в восстановлении некоторых функций *TET2* [153, 154].

Мутации гена *TP53* часто встречаются при CHIP, однако молекулярные механизмы, с помощью которых мутантный белок p53 способствует расширению клона гемопоэтических клеток, в значительной степени неизвестны. S. Chen и соавт. продемонстрировали, что мутантный белок p53 взаимодействует с продуктом гена *EZH2* и усиливает его связь с хроматином, увеличивая уровни триметилирования гистона H3 в положении K27 (H3K27me3) в генах, регулирующих самообновление и дифференцировку ГСК. Кроме того, генетическое и фармакологическое ингибирование гистон-метилтрансферазы Ezh2 снижает потенциал репопуляции мутантных p53 ГСК [155]. Таким образом, у пациентов с CHIP и мутацией гена *TP53* для предотвращения прогрессирования КГ может проявлять активность селективный ингибитор Ezh2 таземетостат, одобренный



Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов в 2020 г. [155, 156].

На сегодняшний день в различных исследованиях, в том числе в рутинной клинической практике, все чаще используются таргетные панели NGS для обследования пациентов как с гематологическими, так и с солидными ЗНО (парные образцы опухоли и крови) для выяснения патогенетической роли обнаруживаемых мутаций, определения прогноза, оценки сердечно-сосудистого риска [17]. Однако до сих пор не проведено никаких проспективных исследований, специфичных для носителей СНПР, в отношении мер профилактики и лечебной тактики у лиц, имеющих высокий риск прогрессирования.

На основании имеющихся данных мы предлагаем алгоритм диагностики и последующего наблюдения за пациентами с клональными нарушениями (рис. 8). Представленные рекомендации находятся в стадии разработки и будут модифицироваться по мере открытия новых закономерностей.

### Заключение

Стремительные темпы усовершенствования молекулярно-генетических методов исследования привели к геномной революции, в связи с чем были не только дополнены знания о патогенезе онкогематологических заболеваний, но и открыты новые состояния, представляющие собой «предболезнь». Недавнее выделение в классификациях ВОЗ и ICC таких вариантов КГ, как СНПР и ССUS, еще больше подчеркивает актуальность и прогностическую роль КГ, а также наше понимание патогенеза всех новообразований кроветворной и лимфоидной тканей.

Механизмы, посредством которых мутации, связанные с СНПР, вызывают клональную экспансию

с хроническим воспалением, являются одним из центральных вопросов, остающихся без ответа. Поразительно, что 2 наиболее часто мутируемых гена при СНПР — *DNMT3A* и *TET2*, кодирующих ферменты, которые являются антагонистами по своей функции в метилировании ДНК, — приводят к конвергентным фенотипам стволовых клеток. Также неясно, почему у некоторых людей наблюдается очевидный КГ при отсутствии известной драйверной мутации. Кроме того, клональная экспансия, связанная с соматическими мутациями, наблюдается не только в кроветворной системе, но и в других тканях организма благодаря уникальным особенностям циркуляции клеток крови и их способности выходить за пределы кровяного русла и взаимодействовать с другими тканями. Данные клональные изменения также накапливаются с возрастом и могут приводить к развитию солидных опухолей.

Уже доказано, что КГ ассоциируется с различной соматической патологией, включая ССЗ, СД 2 и воспалительные состояния. Носительство мутаций КГ связано с повышенным риском смерти от всех причин, особенно от ЗНО и сердечно-сосудистых событий. Эти данные подчеркивают важность разработки прогностических моделей оценки риска, таких как CHRS и MN-predict, которые помогут в выявлении пациентов с неблагоприятным прогнозом и повышенным риском трансформации КГ в миелоидные неоплазии.

Мутационный процесс и клональный отбор, вероятно, являются универсальными для всех органов и тканей. Понимание причин и последствий КГ может обеспечить основу для разработки патогенетических механизмов старения в более широком смысле и мер профилактики у носителей КГ.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lyon M.F. Sex chromatin and gene action in the mammalian X-chromosome. *Am J Hum Genet* 1962;14:135–48.
2. Beutler E., Yeh M., Fairbanks V.F. The normal human female as a mosaic of X-chromosome activity: studies using the gene for C-6-PD-deficiency as a marker. *Proc Natl Acad Sci USA* 1962;48(1):9–16. DOI: 10.1073/pnas.48.1.9
3. Xie M., Lu C., Wang J. et al. Age-related mutations associated with clonal hematopoietic expansion and malignancies. *Nat Med* 2014;20(12):1472–8. DOI: 10.1038/nm.3733
4. Genovese G., Köhler A.K., Handsaker R.E. et al. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. *N Engl J Med* 2014;371(26):2477–87. DOI: 10.1056/NEJMoa1409405
5. 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1408617
6. Knudson A.G. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971;68:820–3. DOI: 10.1073/pnas.68.4.820
7. Vogelstein B., Papadopoulos N., Velculescu V.E. et al. Cancer genome landscapes. *Science* 2013;339:1546–58. DOI: 10.1126/science.1235122
8. Lee-Six H., Øbro N.F., Shepherd M.S. et al. Population dynamics of normal human blood inferred from somatic mutations. *Nature* 2018;561:473–8. DOI: 10.1038/s41586-018-0497-0
9. Filipek-Gorzala J., Kwiecińska P., Szade A., Szade K. The dark side of stemness — the role of hematopoietic stem cells in development of blood malignancies. *Front Oncol* 2024;14:1308709. DOI: 10.3389/fonc.2024.1308709
10. Nakamura-Ishizu A., Takizawa H., Suda T. The analysis, roles and regulation of quiescence in hematopoietic stem cells. *Development* 2014;141(24):4656–66. DOI: 10.1242/dev.106575
11. Loeffler D., Schneiter F., Wang W. et al. Asymmetric organelle inheritance predicts human blood stem cell fate. *Blood* 2022;139(13):2011–23. DOI: 10.1182/blood.2020009778
12. Loeffler D., Schroeder T. Symmetric and asymmetric activation of hematopoietic stem cells. *Curr Opin Hematol* 2021;28(4):262–8. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000644

13. Mitchell E., Spencer Chapman M., Williams N. et al. Clonal dynamics of haematopoiesis across the human lifespan. *Nature* 2022;606(7913):343–50. DOI: 10.1038/s41586-022-04786-y
14. Welch J.S., Ley T.J., Link D.C. et al. The origin and evolution of mutations in acute myeloid leukemia. *Cell* 2012;150(2):264–78. DOI: 10.1016/j.cell.2012.06.023
15. Bowman R.L., Busque L., Levine R.L. Clonal hematopoiesis and evolution to hematopoietic malignancies. *Cell Stem Cell* 2018;22:157–70. DOI: 10.1016/j.stem.2018.01.011
16. Steensma D.P., Bejar R., Jaiswal S. et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes. *Blood* 2015;126(1):9–16. DOI: 10.1182/blood-2015-03-631747
17. Steensma D.P. Clinical implications of clonal hematopoiesis. *Mayo Clin Proc* 2018;93:1122–30. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.04.002
18. Coombs C.C., Zehir A., Devlin S.M. et al. Therapy-related clonal hematopoiesis in patients with non-hematologic cancers is common and associated with adverse clinical outcomes. *Cell Stem Cell* 2017;21(3):374–82.e4. DOI: 10.1016/j.stem.2017.07.010
19. Giani A.M., Gallo G.R., Gianfranceschi L., Formenti G. Long walk to genomics: history and current approaches to genome sequencing and assembly. *Comput Struct Biotechnol J* 2019;18:9–19. DOI: 10.1016/j.csbj.2019.11.002
20. Chen E.Y., Tan C.M., Kou Y. et al. Enrichr: interactive and collaborative HTML5 gene list enrichment analysis tool. *BMC Bioinformatics* 2013;14:128. DOI: 10.1186/1471-2105-14-128
21. Kuleshov M.V., Jones M.R., Rouillard A.D. et al. Enrichr: a comprehensive gene set enrichment analysis web server 2016 update. *Nucleic Acids Res* 2016;44(W1):W90–7. DOI: 10.1093/nar/gkw377
22. Xie Z., Bailey A., Kuleshov M.V. et al. Gene set knowledge discovery with Enrichr. *Curr Protoc* 2021;1(3):e90. DOI: 10.1002/cpz1.90
23. Linder D., Gartler S.M. Glucose-6-phosphate dehydrogenase mosaicism: utilization as a cell marker in the study of leiomyomas. *Science* 1965;150(3692):67–9. DOI: 10.1126/science.150.3692.67
24. Rowley J.D. Letter: a new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature* 1973;243:290–3. DOI: 10.1038/243290a0
25. Fialkow P.J. The origin and development of human tumors studied with cell markers. *N Engl J Med* 1974;291(1):26–35. DOI: 10.1056/NEJM197407042910109
26. Busque L., Gilliland D.G. X-inactivation analysis in the 1990s: promise and potential problems. *Leukemia* 1998;12(2):128–35. DOI: 10.1038/sj.leu.2400936
27. Ayachi S., Buscarlet M., Busque L. 60 Years of clonal hematopoiesis research: from X-chromosome inactivation studies to the identification of driver mutations. *Exp Hematol* 2020;83:2–11. DOI: 10.1016/j.exphem.2020.01.008
28. Vogelstein B., Fearon E.R., Hamilton S.R., Feinberg A.P. Use of restriction fragment length polymorphisms to determine the clonal origin of human tumors. *Science* 1985;227(4687):642–5. DOI: 10.1126/science.2982210
29. Gilliland D.G., Blanchard K.L., Levy J. et al. Clonality in myeloproliferative disorders: analysis by means of the polymerase chain reaction. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88(15):6848–52. DOI: 10.1073/pnas.88.15.6848
30. Prchal J.T., Guan Y.L. A novel clonality assay based on transcriptional analysis of the active X chromosome. *Stem Cells* 1993;11(Suppl 1):62–5. DOI: 10.1002/stem.5530110613
31. Luhovy M., Liu Y., Belickova M. et al. A novel clonality assay based on transcriptional polymorphism of X chromosome gene p55. *Biol Blood Marrow Transplant* 1995;1(2):81–7.
32. Fey M.F., Peter H.J., Hinds H.L. et al. Clonal analysis of human tumors with M27 beta, a highly informative polymorphic X chromosomal probe. *J Clin Invest* 1992;89(5):1438–44. DOI: 10.1172/JCI115733
33. Fey M.F., Liechti-Gallati S., von Rohr A. et al. Clonality and X-inactivation patterns in hematopoietic cell populations detected by the highly informative M27 beta DNA probe. *Blood* 1994;83(4):931–8.
34. Busque L., Mio R., Mattioli J. et al. Nonrandom X-inactivation patterns in normal females: lyonization ratios vary with age. *Blood* 1996;88(1):59–65.
35. Sandovici I., Naumova A.K., Leppert M. et al. A longitudinal study of X-inactivation ratio in human females. *Hum Genet* 2004;115(5):387–92. DOI: 10.1007/s00439-004-1177-8
36. Kristiansen M., Knudsen G.P., Bathum L. et al. Twin study of genetic and aging effects on X chromosome inactivation. *Eur J Hum Genet* 2005;13(5):599–606. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5201398
37. Busque L., Patel J.P., Figueroa M.E. et al. Recurrent somatic TET2 mutations in normal elderly individuals with clonal hematopoiesis. *Nat Genet* 2012;44(11):1179–81. DOI: 10.1038/ng.2413
38. Testa U., Castelli G., Pelosi E. Clonal hematopoiesis: role in hematologic and non-hematologic malignancies. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2022;14(1):e2022069. DOI: 10.4084/MJHID.2022.069
39. Laurie C.C., Laurie C.A., Rice K. et al. Detectable clonal mosaicism from birth to old age and its relationship to cancer. *Nat Genet* 2012;44(6):642–50. DOI: 10.1038/ng.2271
40. Jaiswal S., Ebert B.L. Clonal hematopoiesis in human aging and disease. *Science* 2019;366(6465):eaan4673. DOI: 10.1126/science.aan4673
41. Zink F., Stacey S.N., Norddahl G.L. et al. Clonal hematopoiesis, with and without candidate driver mutations, is common in the elderly. *Blood* 2017;130(6):742–52. DOI: 10.1182/blood-2017-02-769869
42. Young A.L., Challen G.A., Birmann B.M., Druley T.E. Clonal haematopoiesis harbouring AML-associated mutations is ubiquitous in healthy adults. *Nat Commun* 2016;7:12484. DOI: 10.1038/ncomms12484
43. Abelson S., Collord G., Ng S.W.K. et al. Prediction of acute myeloid leukaemia risk in healthy individuals. *Nature* 2018;559:400–4. DOI: 10.1038/s41586-018-0317-6
44. Wong W.H., Tong R.S., Young A.L., Druley T.E. Rare event detection using error-corrected DNA and RNA sequencing. *J Vis Exp* 2018;(138):57509. DOI: 10.3791/57509
45. Shlush L.I. Age-related clonal hematopoiesis. *Blood* 2018;131(5):496–504. DOI: 10.1182/blood-2017-07-746453
46. De Haan G., Lazare S.S. Aging of hematopoietic stem cells. *Blood* 2018;131(5):479–87. DOI: 10.1182/blood-2017-06-746412
47. Challen G.A., Sun D., Jeong M. et al. Dnmt3a is essential for hematopoietic stem cell differentiation. *Nat Genet* 2011;44(1):23–31. DOI: 10.1038/ng.1009
48. Jeong M., Park H.J., Celik H. et al. Loss of Dnmt3a immortalizes hematopoietic stem cells *in vivo*. *Cell Rep* 2018;23(1):1–10. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.03.025
49. Moran-Crusio K., Reavie L., Shih A. et al. Tet2 loss leads to increased hematopoietic stem cell self-renewal and myeloid transformation. *Cancer Cell* 2011;20(1):11–24. DOI: 10.1016/j.ccr.2011.06.001
50. Quivoron C., Couronné L., Valle D.V. et al. TET2 inactivation results in pleiotropic hematopoietic abnormalities in mouse and is a recurrent event during human lymphomagenesis. *Cancer Cell* 2011;20(1):25–38. DOI: 10.1016/j.ccr.2011.06.003
51. Jones A.V., Chase A., Silver R.T. et al. JAK2 haplotype is a major risk factor for the development of myeloproliferative neoplasms. *Nat Genet* 2009;41(4):446–9. DOI: 10.1038/ng.334
52. Kilpivaara O., Mukherjee S., Schram A.M. et al. A germline JAK2 SNP is associated with predisposition to the development of JAK2(V617F)-positive myeloproliferative neoplasms. *Nat Genet* 2009;41(4):455–9. DOI: 10.1038/ng.342
53. Väs V., Senger K., Dörr K. et al. Aging of the microenvironment influences clonality in hematopoiesis. *PLoS One* 2012;7(8):e42080. DOI: 10.1371/journal.pone.0042080
54. Bick A.G., Weinstock J.S., Nandakumar S.K. et al. Inherited causes of clonal haematopoiesis in 97,691 whole genomes. *Nature* 2020;586(7831):763–8. DOI: 10.1038/s41586-020-2819-2
55. Cook E.K., Izukawa T., Young S. et al. Comorbid and inflammatory characteristics of genetic subtypes of clonal hematopoiesis. *Blood Adv* 2019;3(16):2482–6. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018024729

56. Jaiswal S., Natarajan P., Silver A.J. et al. Clonal hematopoiesis and risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377(2):111–21. DOI: 10.1056/NEJMoa1701719
57. Busque L., Sun M., Buscarlet M. et al. High-sensitivity C-reactive protein is associated with clonal hematopoiesis of indeterminate potential. *Blood Adv* 2020;4(11):2430–8. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000770
58. SanMiguel J.M., Loberg M., Heuer S. et al. Cell-extrinsic stressors from the aging bone marrow (BM) microenvironment promote *Dnmt3a*-mutant clonal hematopoiesis. *Blood* 2019;134(Suppl 1):5. DOI: 10.1182/blood-2019-124511
59. Wong T.N., Ramsingh G., Young A.L. et al. Role of TP53 mutations in the origin and evolution of therapy-related acute myeloid leukaemia. *Nature* 2015;518(7540):552–5. DOI: 10.1038/nature13968
60. Lindsley R.C., Saber W., Mar B.G. et al. Prognostic mutations in myelodysplastic syndrome after stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2017;376(6):536–47. DOI: 10.1056/NEJMoa1611604
61. Swisher E.M., Harrell M.I., Norquist B.M. et al. Somatic mosaic mutations in PPM1D and TP53 in the blood of women with ovarian carcinoma. *JAMA Oncol* 2016;2(3):370–2. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.6053
62. Zajkovicz A., Butkiewicz D., Drosik A. et al. Truncating mutations of PPM1D are found in blood DNA samples of lung cancer patients. *Br J Cancer* 2015;112(6):1114–20. DOI: 10.1038/bjc.2015.79
63. Ruark E., Snape K., Humburg P. et al. Mosaic PPM1D mutations are associated with predisposition to breast and ovarian cancer. *Nature* 2013;493(7432):406–10. DOI: 10.1038/nature11725
64. Cardoso M., Paulo P., Maia S., Teixeira M.R. Truncating and missense PPM1D mutations in early-onset and/or familial/hereditary prostate cancer patients. *Genes Chromosomes Cancer* 2016;55(12):954–61. DOI: 10.1002/gcc.22393
65. Singh A., Balasubramanian S. The crossroads of cancer therapies and clonal hematopoiesis. *Semin Hematol* 2024;61(1):16–21. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2024.01.006
66. Zhang Y., Yao Y., Xu Y. et al. Pan-cancer circulating tumor DNA detection in over 10,000 Chinese patients. *Nat Commun* 2021;12(1):11. DOI: 10.1038/s41467-020-20162-8
67. Bolton K.L., Ptashkin R.N., Gao T. et al. Cancer therapy shapes the fitness landscape of clonal hematopoiesis. *Nat Genet* 2020;52:1219–26. DOI: 10.1038/s41588-020-00710-0
68. Cooper J.N., Young N.S. Clonality in context: hematopoietic clones in their marrow environment. *Blood* 2017;130(22):2363–72. DOI: 10.1182/blood-2017-07-794362
69. Gondek L.P. CHIP: is clonal hematopoiesis a surrogate for aging and other disease? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2021;2021(1):384–9. DOI: 10.1182/hematology.2021000270
70. Yoshizato T., Dumitriu B., Hosokawa K. et al. Somatic mutations and clonal hematopoiesis in aplastic anemia. *N Engl J Med* 2015;373(1):35–47. DOI: 10.1056/NEJMoa1414799
71. Finkel T., Serrano M., Blasco M.A. The common biology of cancer and ageing. *Nature* 2007;448(7155):767–74. DOI: 10.1038/nature05985
72. López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L. et al. The hallmarks of aging. *Cell* 2013;153(6):1194–217. DOI: 10.1016/j.cell.2013.05.039
73. Sanada F., Taniyama Y., Muratsu J. et al. Source of chronic inflammation in aging. *Front Cardiovasc Med* 2018;5:12. DOI: 10.3389/fcvm.2018.00012
74. Leoni C., Montagner S., Rinaldi A. et al. *Dnmt3a* restrains mast cell inflammatory responses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017;114(8):E1490–9. DOI: 10.1073/pnas.1616420114
75. Cull A.H., Snetsinger B., Buckstein R. et al. Tet2 restrains inflammatory gene expression in macrophages. *Exp Hematol* 2017;55:56–70.e13. DOI: 10.1016/j.exphem.2017.08.001
76. Fabre M.A., de Almeida J.G., Fiorillo E. et al. The longitudinal dynamics and natural history of clonal haematopoiesis. *Nature* 2022;606(7913):335–42. DOI: 10.1038/s41586-022-04785-z
77. Uddin M.M., Saadatagah S., Niroula A. et al. Long-term longitudinal analysis of 4,187 participants reveals insights into determinants of clonal hematopoiesis. *Nat Commun* 2024;15(1):7858. DOI: 10.1038/s41467-024-52302-9
78. Cacic A.M., Schulz F.I., Germing U. et al. Molecular and clinical aspects relevant for counseling individuals with clonal hematopoiesis of indeterminate potential. *Front Oncol* 2023;13:1303785. DOI: 10.3389/fonc.2023.1303785
79. Kar S.P., Quiros P.M., 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(8):1155–66. DOI: 10.1038/s41588-022-01121-z
80. Levin M.G., Nakao T., Zekavat S.M. et al. Genetics of smoking and risk of clonal hematopoiesis. *Sci Rep* 2022;12(1):7248. DOI: 10.1038/s41598-022-09604-z
81. Dawoud A.A.Z., Tapper W.J., Cross N.C.P. Clonal myelopoiesis in the UK Biobank cohort: ASXL1 mutations are strongly associated with smoking. *Leukemia* 2020;34(10):2660–72. DOI: 10.1038/s41375-020-0896-8
82. Kessler M.D., Damask A., O’Keefe S. et al. Common and rare variant associations with clonal haematopoiesis phenotypes [published correction appears in *Nature* 2023;615(7950):E3]. *Nature* 2022;612(7939):301–9. DOI: 10.1038/s41586-022-05448-9
83. Haring B., Reiner A.P., Liu J. et al. Healthy lifestyle and clonal hematopoiesis of indeterminate potential: results from the women’s health initiative. *J Am Heart Assoc* 2021;10(5):e018789. DOI: 10.1161/JAHA.120.018789
84. Bonnefond A., Skrobek B., Lobbens S. et al. Association between large detectable clonal mosaicism and type 2 diabetes with vascular complications. *Nat Genet* 2013;45(9):1040–3. DOI: 10.1038/ng.2700
85. Florez M.A., Tran B.T., Wathan T.K. et al. Clonal hematopoiesis: mutation-specific adaptation to environmental change. *Cell Stem Cell* 2022;29(6):882–904. DOI: 10.1016/j.stem.2022.05.006
86. Joo L., Bradley C.C., Lin S.H. et al. Causes of clonal hematopoiesis: a review. *Curr Oncol Rep* 2023;25(3):211–20. DOI: 10.1007/s11912-023-01362-z
87. Weber S., Parmon A., Kurrel N. et al. The clinical significance of iron overload and iron metabolism in myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. *Front Immunol* 2021;11:627662. DOI: 10.3389/fimmu.2020.627662
88. Jasra S., Giricz O., Zeig-Owens R. et al. High burden of clonal hematopoiesis in first responders exposed to the World Trade Center disaster. *Nat Med* 2022;28(3):468–71. DOI: 10.1038/s41591-022-01708-3
89. Yoshida K., French B., Yoshida N. et al. Radiation exposure and longitudinal changes in peripheral monocytes over 50 years: the Adult Health Study of atomic-bomb survivors. *Br J Haematol* 2019;185(1):107–15. DOI: 10.1111/bjh.15750
90. Midic D., Rinke J., Perneret F. et al. Prevalence and dynamics of clonal hematopoiesis caused by leukemia-associated mutations in elderly individuals without hematologic disorders. *Leukemia* 2020;34:2198–205. DOI: 10.1038/s41375-020-0869-y
91. Brojakowska A., Kour A., Thel M.C. et al. Retrospective analysis of somatic mutations and clonal hematopoiesis in astronauts [published correction appears in *Commun Biol* 2022;5(1):1078]. *Commun Biol* 2022;5(1):828. DOI: 10.1038/s42003-022-03777-z
92. Mencia-Trinchant N., MacKay M.J., Chin C. et al. Clonal hematopoiesis before, during, and after human spaceflight. *Cell Rep* 2020;33(10):108458. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.108458
93. Valent P. ICUS, IDUS, CHIP and CCUS: diagnostic criteria, separation from MDS and clinical implications. *Pathobiology* 2019;86(1):30–8. DOI: 10.1159/000489042
94. Khoury J.D., Solary E., Abla O. et al. The 5<sup>th</sup> edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* 2022;36(7):1703–19. DOI: 10.1038/s41375-022-01613-1
95. Steensma D.P., Ebert B.L. Clonal hematopoiesis as a model for premalignant changes during aging. *Exp Hematol* 2020;83:48–56. DOI: 10.1016/j.exphem.2019.12.001
96. Gurnari C., Fabiani E., Falconi G. et al. From clonal hematopoiesis to therapy-related myeloid neoplasms: the silent way of cancer

- progression. *Biology (Basel)* 2021;10(2):128. DOI: 10.3390/biology10020128
97. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R.P. et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood* 2022;140(11):1200–28. DOI: 10.1182/blood.2022015850
  98. Bernstein N., Spencer Chapman M., Nyamondo K. et al. Analysis of somatic mutations in whole blood from 200,618 individuals identifies pervasive positive selection and novel drivers of clonal hematopoiesis. *Nat Genet* 2024;56(6):1147–55. DOI: 10.1038/s41588-024-01755-1
  99. Demajo S., Ramis-Zaldivar J.E., Muiños F. et al. Identification of clonal hematopoiesis driver mutations through in silico saturation mutagenesis. *Cancer Discov* 2024;14(9):1717–31. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-23-1416
  100. Ashburner M., Ball C.A., Blake J.A. et al. Gene ontology: tool for the unification of biology. *The Gene Ontology Consortium. Nat Genet* 2000;25(1):25–9. DOI: 10.1038/75556
  101. Gene Ontology Consortium. The Gene Ontology resource: enriching a GOld mine. *Nucleic Acids Res* 2021;49(D1):D325–34. DOI: 10.1093/nar/gkaa1113
  102. Kanehisa M., Sato Y. KEGG Mapper for inferring cellular functions from protein sequences. *Protein Sci* 2020;29(1):28–35. DOI: 10.1002/pro.3711
  103. Kanehisa M., Sato Y., Kawashima M. KEGG mapping tools for uncovering hidden features in biological data. *Protein Sci* 2022;31(1):47–53. DOI: 10.1002/pro.4172
  104. Fabregat A., Sidiropoulos K., Viteri G. et al. Reactome diagram viewer: data structures and strategies to boost performance. *Bioinformatics* 2018;34(7):1208–14. DOI: 10.1093/bioinformatics/btx752
  105. Kelder T., Pico A.R., Hanspers K. et al. Mining biological pathways using WikiPathways web services. *PLoS One* 2009;4(7):e6447. DOI: 10.1371/journal.pone.0006447
  106. Agrawal A., Balci H., Hanspers K. et al. WikiPathways 2024: next generation pathway database. *Nucleic Acids Res* 2024;52(D1):D679–89. DOI: 10.1093/nar/gkad960
  107. Valent P., Orazi A., Steensma D.P. et al. Proposed minimal diagnostic criteria for myelodysplastic syndromes (MDS) and potential pre-MDS conditions. *Oncotarget* 2017;8(43):73483–500. DOI: 10.18632/oncotarget.19008
  108. Döhner H., Wei A.H., Appelbaum F.R. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood* 2022;140(12):1345–77. DOI: 10.1182/blood.2022016867
  109. Malcovati L., Galli A., Travaglino E. et al. Clinical significance of somatic mutation in unexplained blood cytopenia. *Blood* 2017;129:3371–8. DOI: 10.1182/blood-2017-01-763425
  110. Garcia-Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2023;98(8):1307–25. DOI: 10.1002/ajh.26984
  111. Niroula A., Sekar A., Murakami M.A. et al. Distinction of lymphoid and myeloid clonal hematopoiesis. *Nat Med* 2021;27(11):1921–7. DOI: 10.1038/s41591-021-01521-4
  112. Dawoud A.A.Z., Gilbert R.D., Tapper W.J., Cross N.C.P. Clonal myelopoiesis promotes adverse outcomes in chronic kidney disease. *Leukemia* 2022;36(2):507–15. DOI: 10.1038/s41375-021-01382-3
  113. Kim P.G., Niroula A., Shkolnik V. et al. Dnm3a-mutated clonal hematopoiesis promotes osteoporosis. *J Exp Med* 2021;218(12):e20211872. DOI: 10.1084/jem.20211872
  114. Smith C.L., Eppig J.T. The mammalian phenotype ontology: enabling robust annotation and comparative analysis. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med* 2009;1(3):390–9. DOI: 10.1002/wsbm.44
  115. Baldarelli R.M., Smith C.L., Ringwald M. et al. Mouse Genome Informatics: an integrated knowledgebase system for the laboratory mouse. *Genetics* 2024;227(1):iyae031. DOI: 10.1093/genetics/iyae031
  116. Piñero J., Queralt-Rosinach N., Bravo À. et al. DisGeNET: a discovery platform for the dynamical exploration of human diseases and their genes. *Database (Oxford)* 2015;2015:bav028. DOI: 10.1093/database/bav028
  117. Valent P., Akin C., Arock M. et al. Proposed terminology and classification of pre-malignant neoplastic conditions: a consensus proposal. *EBioMedicine* 2017;26:17–24. DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.11.024
  118. Valent P., Kern W., Hoermann G. et al. Clonal hematopoiesis with oncogenic potential (CHOP): separation from CHIP and roads to AML. *Int J Mol Sci* 2019;20(3):789. DOI: 10.3390/ijms20030789
  119. Cappelli L.V., Meggendorfer M., Baer C. et al. Indeterminate and oncogenic potential: CHIP vs CHOP mutations in AML with NPM1 alteration. *Leukemia* 2022;36(2):394–402. DOI: 10.1038/s41375-021-01368-1
  120. Von Beck K., von Beck T., Ferrell P.B. et al. Lymphoid clonal hematopoiesis: implications for malignancy, immunity, and treatment. *Blood Cancer J* 2023;13(1):5. DOI: 10.1038/s41408-022-00773-8
  121. Valent P., Bain B.J., Bennett J.M. et al. Idiopathic cytopenia of undetermined significance (ICUS) and idiopathic dysplasia of uncertain significance (IDUS), and their distinction from low risk MDS. *Leuk Res* 2012;36:1–5. DOI: 10.1016/j.leukres.2011.08.016
  122. Valent P., Horny H.P., Bennett J.M. et al. Definitions and standards in the diagnosis and treatment of the myelodysplastic syndromes: consensus statements and report from a working conference. *Leuk Res* 2007;31:727–36. DOI: 10.1016/j.leukres.2006.11.009
  123. Taborda C.C., Zeidan A.M., Mendez L.M. Clonal cytopenia of undetermined significance: definitions, risk and therapeutic targets. *Front Hematol* 2024;3: 1419323. DOI: 10.3389/frhem.2024.1419323
  124. Kern W., Meggendorfer M., Haferlach C., Haferlach T. Integrated diagnostic approach for suspected myelodysplastic syndrome as a basis for advancement of diagnostic criteria. *Blood* 2016;128(22):299. DOI: 10.1182/blood.V128.22.299.299
  125. Mangaonkar A.A., Patnaik M.M. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and clonal cytopenias of undetermined significance: 2023 update on clinical associations and management recommendations. *Am J Hematol* 2023;98(6):951–64. DOI: 10.1002/ajh.26915
  126. Yizhak K., Aguet F., Kim J. et al. RNA sequence analysis reveals macroscopic somatic clonal expansion across normal tissues. *Science* 2019;364(6444):eaaw0726. DOI: 10.1126/science.aaw0726
  127. Martincorena I., Fowler J.C., Wabik A. et al. Somatic mutant clones colonize the human esophagus with age. *Science* 2018;362(6417):911–7. DOI: 10.1126/science.aau3879
  128. Keogh M.J., Wei W., Aryaman J. et al. High prevalence of focal and multi-focal somatic genetic variants in the human brain. *Nat Commun* 2018;9(1):4257. DOI: 10.1038/s41467-018-06331-w
  129. Desai P., Mencia-Trinchant N., Savenkov O. et al. Somatic mutations precede acute myeloid leukemia years before diagnosis. *Nat Med* 2018;24:1015–23. DOI: 10.1038/s41591-018-0081-z
  130. Kishtagari A., Khan M.A.W., Li Y. et al. Driver mutation zygosity is a critical factor in predicting clonal hematopoiesis transformation risk. *Blood Cancer J* 2024;14(1):6. DOI: 10.1038/s41408-023-00974-9
  131. Kleppe M., Comen E., Wen H.Y. et al. Somatic mutations in leukocytes infiltrating primary breast cancers. *NPJ Breast Cancer* 2015;1:15005. DOI: 10.1038/npjbcancer.2015.5
  132. Coombs C.C., Gillis N.K., Tan X. et al. Identification of clonal hematopoiesis mutations in solid tumor patients undergoing unpaired next-generation sequencing assays. *Clin Cancer Res* 2018;24(23):5918–24. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-18-1201
  133. Ptashkin R.N., Mandelker D.L., Coombs C.C. et al. Prevalence of clonal hematopoiesis mutations in tumor-only clinical genomic profiling of solid tumors [published correction appears in *JAMA Oncol* 2019;5(1):122]. *JAMA Oncol* 2018;4(11):1589–93. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.2297
  134. Marnell C.S., Bick A., Natarajan P. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP): linking somatic mutations, hematopoiesis, chronic inflammation and cardiovascular disease. *J Mol Cell Cardiol* 2021;161:98–105. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2021.07.004

135. Nowakowska M.K., Kim T., Thompson M.T. et al. Association of clonal hematopoiesis mutations with clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol* 2022;97(4):411–20. DOI: 10.1002/ajh.26465
136. Reed S.C., Croessmann S., Park B.H. CHIP happens: clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its relationship to solid tumors. *Clin Cancer Res* 2023;29(8):1403–11. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-2598
137. Winter S., Götze K.S., Hecker J.S. et al. Clonal hematopoiesis and its impact on the aging osteo-hematopoietic niche. *Leukemia* 2024;38(5):936–46. DOI: 10.1038/s41375-024-02226-6
138. Singh J., Li N., Ashrafi E. et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential as a prognostic factor: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv* 2024;8(14):3771–84. DOI: 10.1182/bloodadvances.2024013228
139. Weeks L.D., Niroula A., Neuberg D. et al. Prediction of risk for myeloid malignancy in clonal hematopoiesis. *NEJM Evid* 2023;2(5):10.1056/evidoa2200310. DOI: 10.1056/evidoa2200310
140. Gu M., Kovilakam S.C., Dunn W.G. et al. Multiparameter prediction of myeloid neoplasia risk. *Nat Genet* 2023;55(9):1523–30. DOI: 10.1038/s41588-023-01472-1
141. Xie Z., Komrokji R., Al Ali N. et al. Risk prediction for clonal cytopenia: multicenter real-world evidence. *Blood* 2024;144(19):2033–44. DOI: 10.1182/blood.2024024756
142. Bernard E., Tuechler H., Greenberg P.L. et al. Molecular international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *NEJM Evid* 2022;1(7):EVIDoa2200008. DOI: 10.1056/EVIDoa2200008
143. Nanaa A., Al-Kali A., Jevremovic D. et al. IPSS-M – use for predicting survival and progression in patients with CCUS – a retrospective multi-institutional study. *Blood* 2023;142(Suppl 1):4590. DOI: 10.1182/blood-2023-191048
144. Libby P., Ebert B.L. CHIP (Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential): potent and newly recognized contributor to cardiovascular risk. *Circulation* 2018;138(7):666–8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034392
145. Issa G.C., DiNardo C.D. Acute myeloid leukemia with IDH1 and IDH2 mutations: 2021 treatment algorithm. *Blood Cancer J* 2021;11(6):107. DOI: 10.1038/s41408-021-00497-1
146. Tang Y., Liu W., Wang W. et al. Inhibition of JAK2 suppresses myelopoiesis and atherosclerosis in Apoe<sup>-/-</sup> mice. *Cardiovasc Drugs Ther* 2020;34:145–52. DOI: 10.1007/s10557-020-06943-9
147. Caiado F., Kovtonyuk L.V., Gonullu N.G. et al. Aging drives Tet2<sup>+/-</sup> clonal hematopoiesis via IL-1 signaling. *Blood* 2023;141(8):886–903. DOI: 10.1182/blood.2022016835
148. Kovtonyuk L.V., Caiado F., Garcia-Martin S. et al. IL-1 mediates microbiome-induced inflamming of hematopoietic stem cells in mice. *Blood* 2022;139(1):44–58. DOI: 10.1182/blood.2021011570
149. Ridker P.M., Everett B.M., Thuren T. et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017;377(12):1119–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1707914
150. Blank U., Karlsson S. TGF- $\beta$  signaling in the control of hematopoietic stem cells. *Blood* 2015;125(23):3542–50. DOI: 10.1182/blood-2014-12-618090
151. Hasan M., Vodala S., Hayati S. et al. Clonal hematopoiesis-related mutations are associated with favorable clinical benefit following Luspatercept treatment in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes: a subgroup analysis from the phase 3 COMMANDS trial. *Blood* 2023;142(Suppl 1):3214. DOI: 10.1182/blood-2023-178666
152. Tardif J.C., Kouz S., Waters D.D. et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2019;381(26):2497–505. DOI: 10.1056/NEJMoa1912388
153. Cimmino L., Dolgalev I., Wang Y. et al. Restoration of TET2 function blocks aberrant self-renewal and leukemia progression. *Cell* 2017;170:1079–95. DOI: 10.1016/j.cell.2017.07.032
154. Guan Y., Greenberg E.F., Hasipek M. et al. Context dependent effects of ascorbic acid treatment in TET2 mutant myeloid neoplasia. *Commun Biol* 2020;3(1):493. DOI: 10.1038/s42003-020-01220-9
155. Chen S., Wang Q., Yu H. et al. Mutant p53 drives clonal hematopoiesis through modulating epigenetic pathway. *Nat Commun* 2019;10(1):5649. DOI: 10.1038/s41467-019-13542-2
156. Morschhauser F., Tilly H., Chaidos A. et al. Tazemetostat for patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(11):1433–42. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30441-1

#### Вклад авторов

Е.О. Куневич, М.А. Михалева, О.Б. Крысюк, А.Н. Богданов, А.А. Жернякова, С.В. Волошин: подбор источников литературы по теме статьи, анализ научных данных, предоставление иллюстративного материала, написание, редактирование и окончательное одобрение текста статьи. Все авторы внесли равнозначный вклад в подготовку статьи.

#### Authors' contributions

E.O. Kunevich, M.A. Mikhaleva, O.B. Krysyuk, A.N. Bogdanov, A.A. Zhernyakova, S.V. Voloshin: selecting literature sources on the article topic, analyzing scientific data, creating illustrations, article writing, editing, final article approval. All the authors equally participated in writing the article.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

Е.О. Куневич / E.O. Kunevich: <https://orcid.org/0000-0002-1706-6642>  
 М.А. Михалева / M.A. Mikhaleva: <https://orcid.org/0000-0002-2135-2051>  
 О.Б. Крысюк / O.B. Krysyuk: <https://orcid.org/0000-0002-5083-915X>  
 А.Н. Богданов / A.N. Bogdanov: <https://orcid.org/0000-0003-1964-3690>  
 А.А. Жернякова / A.A. Zhernyakova: <https://orcid.org/0000-0001-9260-3025>  
 С.В. Волошин / S.V. Voloshin: <https://orcid.org/0000-0003-1784-0375>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Funding.** The work was performed without external funding.

**Статья поступила:** 09.12.2024. **Принята к публикации:** 10.01.2025. **Опубликована онлайн:** 19.02.2025.

**Article submitted:** 09.12.2024. **Accepted for publication:** 10.01.2025. **Published online:** 19.02.2025.