

CHIP (Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential); Bağımsız Bir Kardiyovasküler Risk Faktörü

Dr. Ender Örnek

CHIP (Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential); Bağımsız Bir Kardiyovasküler Risk Faktörü

Prof. Dr. Ender Örnek
SBÜ, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği

CHIP nedir?

Kemik iliğindeki kök hücreler, kanda dolaşan beyaz ve kırmızı kan hücrelerini yaşam boyunca takviye ederler. Yaşlandıkça bu kök hücrelerde genetik mutasyonlar olur. Bu edinilmiş mutasyonların çoğu, hiçbir zaman bir hastalığı uyarmaz. Belirli spesifik genlerdeki genellikle 2 veya daha fazla mutasyon lösemi gibi bir kan kanserine neden olur. Aşkar hematolojik hastalık, sitopeni veya morfolojik displazi olmadığında periferik kandaki lökositlerin en az %2'sinde lösemiye yol açan somatik mutasyonların saptandığı prelösemik duruma Clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP) denmektedir. CHIP artan kan kanseri sıklığı ile ilişkilidir ancak CHIP olan bireylerin çoğunda hiçbir zaman kanser oluşmaz. Kan hücrelerinin DNA testi ile CHIP saptanır. CHIP 40 yaşın altındaki bireylerde nadiren saptanır ancak yaşlanmayla belirgin olarak artar ve 80 yaşın üzerindeki bireylerin en az %10'unu etkiler.¹ Kanserli hastaların akrabalarında yapılan kalıtsal mutasyon testlerinde, açıklanamayan kan sayımı anormalliklerinde ve kanser tedavilerinin genotoksik etkileri ve klonal seçimi uyarması nedeni ile kanserli hastalarda da CHIP saptanabilir. *De novo* olgularda ve kanserli olgularda çoğunlukla hipo- ve hipermetilasyonda rolleri olan epigenetik düzenleyicileri kodlayan *DNMT3A*, *TET2* ve *ASXL1* mutasyonlu genleri gözlemlenir. Kanser tedavisi ile ilişkili CHIP'te ise sıklıkla DNA hasar ve onarımında anahtar fonksiyonu olan *TP53*, *PPM1D* ve *ATM* genlerindeki tekrarlayan mutasyonlar saptanır.

CHIP ile kardiyovasküler hastalık ilişkisi;

CHIP hematolojik kanserlerin sıklığının artışına işaret etsede, CHIP saptanan bireylerdeki mortalite artışı kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklanır. Belirli CHIP formları miyokard enfarktüsü, inme gibi kardiyovasküler olayların riskini artırır ve kalp yetmezliğinin prognozunu kötüleştirir. CHIP hiperkolesterolemi, hipertansiyon veya diyabet gibi bağımsız bir kardiyovasküler risk öngördürücüsüdür. CHIP taşıyıcılarında taşıyıcı olmayanlara kıyasla koroner arter hastalığı ve miyokard enfarktüsü relatif riski 2-4 kat daha fazladır.^{1,2} CHIP kardiyovasküler riski artışına arterlerde ve venlerde inflamasyon ve trombojeniteyi tetikleyerek neden olur.

Belirli CHIP mutasyonlarında diğer mutasyonlara göre kalp hastalığı riski daha fazladır. Farelerde *TET2* mutasyonlu hücrelerin kemik iliğinde oluşturulmasının, NLPR3 inflamazom aktivasyonu ve interlökin (IL)-1 β ve IL-6 ekspresyonu etkileri ile aterosklerotik plak büyüklüğünü artırdığı bulundu.²⁻⁴ CANTOS (Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study) çalışmasının bir analizinde, *TET2* CHIP olan hastalarda monoklonal nötralizan IL-1 β antikor tedavisi ile majör kardiyovasküler olayların azaldığı gösterildi. *JAK2V617F* CHIP sıçan modellerinde, AIM2 inflamazom aktivasyonunun aterosklerotik lezyon gelişimine ve venöz trombozdan sorumlu tutulan nötrofil ekstraselüler trap oluşumuna katkıda bulunduğu gösterildi.⁵ UK Biobank bir analizinde *JAK2* mutasyonları ile venöz tromboemboli riski arasında güçlü bir ilişki saptadı.⁶ Deneyisel bir çalışmada *TP53* ve *PPM1D* CHIP'in periferik arter plaklarında makrofaj proliferasyonunun artışına yol açtığı gösterildi.⁷ Analizler *TET2* CHIP ve *JAK2* CHIP taşıyıcılığının miyokard enfarktüsü ve inmeyi içeren iskemik olayların 2-12 kat artışı ile ilişkili olduğunu gösterdi.^{8,9}

CHIP taşıyıcısı olan bireylere yaklaşım;

CHIP'e bağlı kardiyovasküler olay riskini azaltan, kanıtlanmış tedaviler olmadığı için rutin CHIP taraması günümüzde önerilmemektedir. Çoğunlukla hematoloji ve tıbbi onkoloji kliniklerinde CHIP olguları saptanmaktadır. *TET2*, *JAK2*, *PPM1D* ve *TP53* CHIP saptanan bireylerde, bireylerin CHIP'in bağımsız bir kardiyak risk faktörü olduğu konusunda bilgilendirilmeleri, kolesterol, glisemi ve kan basıncının kontrolü, düzenli fiziksel aktivite, sigarayı bırakma ve sağlıklı diyet gibi yaşam tarzı değişikliklerinin sağlanması daha çok önem kazanmaktadır. *JAK2* CHIP olan ve kanama riski düşük olan bireylerde, eğer venöz tromboemboli öyküsü veya ailede kuvvetli aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH) öyküsü var ise primer koruma amaçlı düşük doz aspirin düşünülebilir. *TET2* veya *JAK2* CHIP taşıyıcısı ve ASKVH olan hastalarda lipit tedavileri daha agresif verilebilir. *TET2* CHIP taşıyıcılarında *TET2* enziminin bir kofaktörü olan vitamin C'nin başlanması, her ne kadar dozu ve formu bilinmesede, hastanın görüşleri de alınarak düşünülebilir.¹⁰ *TP53* ve *PPM1D* CHIP olanlarda periferik arter hastalığı riski yönünden ankle-brakial index taraması düşünülebilir. Multiple *TET2* klonlarında, büyük (>%10) *TET2* veya *JAK2* de, *TET2+JAK2* de, *TET2/JAK2+ASKVH*, *TET2/JAK2* + Lp(a) yüksekliği olanlarda kardiyak risk daha da yüksektir ve LDL-kolesterol seviyesinin 55 mg/dL altında ve kan basıncının 120/80 mm Hg altında tutulması önerilebilir.¹¹ CHIP taşıyıcılarının detaylı bir öykü ve fizik muayene ile aritmi ve kalp yetersizliği yönünden taranması önerilir.

Sonuç;

Özellikle *TET2* ve *JAK2* CHIP taşıyıcılığı nedensel olmak üzere, *PPM1D*, *DNMT3A*, *ATM*, *ASXL1* ve *TP53* CHIP taşıyıcılığı kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörüdür. Gelecekte nüfusun daha da yaşlanması ile beraber CHIP taşıyıcılığı sıklığı da artacak ve kardiyolojide önemli bir sorunu oluşturacaktır. Koroner arter hastalığı ve *TET2* CHIP olan hastalarda NLRP3 inflamazom inhibitörünü (GC43343) ve koroner arter hastalığı ve *TET2* veya *DNMT3A* CHIP olanlarda bir bispesifik IL-1 β ve IL-18 inhibitörünü (NCT06097663) araştıran çalışmalar devam etmektedir. Gelecekte genom-editleyici teknolojilerin CHIP tedavi dizaynlarında kullanabileceği umudu vardır.

Kaynaklar

1. Jaiswal S., Fontanillas P., Flannick J., et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med*. 2014;371:26: 2488-2498.
2. Jaiswal S., Natarajan P., Silver A.J., et al. Clonal hematopoiesis and risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;377:2: 111-121.
3. Oren O., Small A.M., Libby P. Clonal hematopoiesis and atherosclerosis. *J Clin Invest*. 2024;134:19: e180066.
4. Fuster J.J., MacLauchlan S., Zuriaga M.A., et al. Clonal hematopoiesis associated with TET2 deficiency accelerates atherosclerosis development in mice. *Science*. 2017;355:6327: 842-847.
5. Fidler T.P., Xue C., Yalcinkaya M., et al. The AIM2 inflammasome exacerbates atherosclerosis in clonal haematopoiesis. *Nature*. 2021;592:7853: 296-301.
6. Zon R.L., Sekar A., Clapham K., et al. JAK2-mutant clonal hematopoiesis is associated with venous thromboembolism. *Blood*. 2024;144:20: 2149-2154.
7. Zekavat S.M., Viana-Huete V., Matesanz N., et al. TP53-mediated clonal hematopoiesis confers increased risk for incident atherosclerotic disease. *Nat Cardiovasc Res*. 2023;2:2: 144-158.
8. Jaiswal S., Libby P. Clonal haematopoiesis: connecting ageing and inflammation in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17:3: 137-144.
9. Libby P., Oren O., Small A.M. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential. *JAMA Cardiol*. 2025;10:1: 103.
10. Taira A., Palin K., Kuosmanen A., et al. Vitamin C boosts DNA demethylation in TET2 germline mutation carriers. *Clin Epigenetics*. 2023;15:1: 7.
11. Ohad Oren, Peter Libby, et. al. Managing Cardiovascular Risk in Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential: JACC: CardioOncology Short-Form Primer *J Am Coll Cardiol CardioOnc*. 2025; 7:5: 496–500.