A meghatározatlan jelentőségű klonális hemopoiesis (CHIP) aktuális kérdései – irodalmi áttekintés

Jakó János[@], Szerafin László

Szabolcs-Szatmár-Bereg megyei Jósza András Oktatókórház, Hematológiai Osztály, Nyíregyháza

Az utóbbi bő egy évtizedben egyre több új fogalommal és jellegzetes, többnyire négy betűből álló rövidítéseikkel találkozunk a külföldi közleményekben, amelyek rövid áttekintése talán nem felesleges. Jelenlegi munkánkban a kérdéssel kapcsolatos legfontosabb ismereteket foglaljuk össze.

Bevezetesként felsoroljuk a szóban forgó rövidítéseket (és tömören megfogalmazott jelentésüket), majd ismertetjük ezeknek a fogalmaknak a lényegét, gyakorlati jelentőségét, klinikai vonatkozásait. Bár döntően hematológiai elváltozásokról lesz szó, ismeretük – mint később részletesebben is kifejtjük – egyéb szakterületek számára sem érdektelen. A genetikai vonatkozások részletes elemzése messze meghaladná célkitűzéseinket, ezért csupán a mondanivalónk szempontjából legfontosabbnak ítélt kérdéseket érintjük.

Kulcsszavak: klonális hemopoiesis, diagnosztikus kritériumok, gyakoriság, életkori sajátosságok, hematológiai jelentőség, kardiovaszkuláris vonatkozások

The most important questions related to clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP) – review of the literature

In the past years in the hematological literature we can meet on several occasions with new ideas and their four-letter words abbreviation. The aim of this review is the outline of these important ideas and abbreviations. The majority of the mentioned news have hematological importance, but their knowledge may be useful not only to the hematologists, but to other physicians, too.

Keywords: clonal hematopoiesis, diagnostic criteria, frequency, age characteristics, hematological importance, cardiovascular relations

(Beérkezett: 2020. május 14.; elfogadva: 2020. június 7.)

Rövidítések

AML = akut myeloid leukémia; ARCH = age-related clonal hematopoiesis (az életkorral összefüggő klonális hemopoiesis); ASXL1 = additional sexcombs-like 1; BCR-ABL1 = BCR-ABL1 génátrendeződés, fúziós gén; CCUS = clonal cytopenia of undetermined significance (meghatározatlan jelentőségű klonális cytopenia); CH = clonal hematopoiesis (klonális hemopoiesis); CHIP = clonal hematopoiesis of indeterminate potential (meghatározatlan jelentőségű klonális hemopoiesis); CHOP = clonal hematopoiesis with oncogenic potential (onkogén potenciálú klonális hemopoiesis); DNMT3A = DNS citozin-metil-transz-

feráz; ICUS = idiopathic cytopenia of undetermined significance (meghatározatlan jelentőségű idiopathiás cytopenia); IDUS = idiopathic dysplasia of undetermined significance (meghatározatlan jelentőségű idiopathiás dysplasia); IDH1 = izocitrát-dehidrogenáz 1; IDH2 = izocitrát-dehidrogenáz 2; JAK2 = Janus-kináz 2; MDS = myelodysplasiás szindróma; NPM1 = nukleofoszmin 1; PPM1D = protein phosphatase, magnesium/manganese-dependent 1D; SF3B1 = splicing factor 3B alegység; SRSF2 = szerin/arginin gazdag splicing faktor2; TET2 = ten-eleven translocation-2; TP53 = tumorprotein P53; VAF = variant allele frequency

[@]Levelezési cím: Dr. Jakó János, 4400 Nyíregyháza, Lukács Ödön utca 4., Tel.: 06-42-443-563, E-mail: jakojanosdr@gmail.com

Bevezetés

A meghatározatlan jelentőségű idiopathiás cytopenia (ICUS) és a meghatározatlan jelentőségű idiopathiás dysplasia (IDUS) fogalma és lényege már évek óta ismert [1–5]. A klonális hemopoiesis (CH), a meghatározatlan jelentőségű klonális cytopenia (CCUS), a meghatározatlan jelentőségű klonális hemopoiesis (CHIP), az életkorral összefüggő klonális hemopoiesis (ARCH) és az onkongén potenciálú klonális hemopoiesis (CHOP) az újabban felismert és emlegetett fogalmak közé tartozik [4–12].

A mindennapi munkánk során gyakran találkozunk cytopeniás betegekkel, az anaemia, a leuko- és a thrombocytopenia izoláltan és egymással társulva is előfordulhat (mono-, bi-, vagy tricytopenia). Ha nem derül ki a háttérben hematológiai vagy egyéb betegség, vegyszeres ártalom, vagy bármely más káros környezeti tényező, esetleg valamilyen korábbi betegség miatt alkalmazott gyógyszer mellékhatása, ugyanakkor a myelodysplasiás szindróma (MDS) lehetősége kizárható, joggal használható az ICUS megnevezés. A perifériás kenet és/vagy a csontvelő vizsgálata során bármely sejtvonal esetében észlelhető dysplasiás vonások elsősorban MDS lehetőségét vetik fel, s további részletes hematológiai kivizsgálást tesznek szükségessé. Amennyiben MDS nem igazolható, az elváltozást IDUS néven említik. Mindkét elnevezés abban az időben született, amikor modern molekuláris genetikai vizsgálati lehetőségek még nem álltak rendelkezésünkre, illetve csak nehezen és ritkán voltak elérhetők.

Csupán az érdekesség kedvéért említjük meg, hogy az ismeretlen háttérű cytopenia és/vagy dysplasia kérdése már évtizedekkel ezelőtt felkeltette érdeklődésünket, az ún. praeleukaemia fogalmát, diagnosztikus kritériumait és jelentőségét a hazai irodalomban elsőként ismertettük 1976-ban [13]. A mai néven ICUS és IDUS együttes megjelenését utólag az abban az időben még nem ismert MDS tüneteként értékelhetjük.

A molekuláris és cytogenetikai vizsgálatok széles körű elterjedése és rutinszerű alkalmazása egy merőben új genetikai fogalom, a már említett CH felismeréséhez vezetett. A későbbiekben a CH újabb „alcsoportjait” is definiálták. Az ismeretlen ok, háttér nélkül jelentkező, cytopeniával társuló CH a CCUS megnevezést kapta, míg a CHIP a cytopenia nélküli, de lényegében hasonló folyamatra utal. Az életkor előrehaladtával egyre gyakoribbá váló időskori CH, az ARCH és az életkortól függetlenül jelentkező, komoly prognosztikai jelentőségű CHOP az újabban felismert fogalmak közé tartozik.

A CH lényege, diagnosztikus kritériumai, előfordulási gyakorisága, életkori sajátosságok

A CH-nek többféle, de a lényegét tekintve hasonló megfogalmazásával találkozhatunk. Bejar szerint CH-ről beszélünk akkor, ha malignus hematológiai betegségben

nem szenvedő, tünetmentes egyén perifériás vér és/vagy csontvelő sejtjeiben szomatikus mutáció mutatható ki [5]. Jóval tömörebb megfogalmazás szerint a CH egyetlen hemopoetikus őssejtből származó sejtek tünetmentes felszaporodását jelenti [7]. Steensma a CH lényegét leukémiához társuló szomatikus mutációkat (a leggyakrabban DNMT3A-t, ASXL1-t vagy TET2-t) hordozó egyetlen hemopoetikus őssejtből származó sejtek fokozatos felszaporodásában jelöli meg [8, 9]. Számos egyéb mutáció is állhat (önmagában vagy más mutációkkal társulva) a CH háttérben, példaként említhető a TP53 és a TET2 gén mutációja [14, 15].

A CHIP általánosan elfogadott diagnosztikus kritériumai közé sorolható a minimum 2%-os (0,02) variant allele frequency (VAF), „allél burden”, a tartós, négy hónapnál hosszabb ideje fennálló cytopenia hiánya, és minden olyan kóros folyamat/állapot lehetőségének a kizárása, ami szomatikus mutációval jár. Azokban az esetekben, amikor enyhe cytopenia észlelhető, de az MDS kritériumai hiányoznak, a CCUS megnevezés a helyes [12].

A szomatikus mutáció típusától és számától függően a CH két különböző formája különíthető el. CHIP-ben a mutációk malignus folyamat kialakulásának a lehetőségét hordozzák magukban, megteremtve annak molekuláris háttérét, ezzel szemben a CHOP-ban jelenlévő mutációk betegség-specifikus genetikai elváltozások, amelyek a tumorsejtek differenciálódását és/vagy proliferációját váltják ki, tumoros folyamat kialakulását eredményezik. Egybehangzó vélemények szerint CHIP-ben a leggyakrabban – az esetek mintegy 50–60%-ában – a DNMT3A gén mutációja figyelhető meg, a TET2- és az ASXL1-mutáció gyakorisága lényegesen kisebb, 10–15%, illetve 8–10 % körüli [8, 12, 16–21]. Az SF3B1 és az SRSF2 gének mutációi ennél is ritkábbak, előbbiek 3–5%-ban, utóbbiak pedig mindössze 1–2%-ban fordulnak elő [12].

Az ASXL1 gén mutációja myeloid neopláziákban és CHIP-ben egyaránt gyakori, az utóbbi esetben a hematológiai malignitás kialakulásának a lehetőségét hordozza magában [17, 18].

Jaiswal és mtsai 17 182 perifériás vérminta részletes genetikai vizsgálata során a 40 évesnél fiatalabbak között csak szórványosan észleltek szomatikus mutációt, aminek a gyakorisága az életkor előrehaladtával szembetűnően nőtt: a 70–79 évesek 9,5%-ában, a 80–89 évesek 11,7%-ában tudták kimutatni, a 90 év felettieknek pedig 18,4%-ában [19].

A CHIP előfordulási gyakorisága az életkor előrehaladtával mások szerint is növekszik, a 70–80 éves populációban eléri a 10%-ot [5, 7, 9, 20]. McKerrel és mtsai 4 219 perifériás vérből végzett genetikai vizsgálat eredményeit összegezve arra a következtetésre jutottak, hogy a CH kialakulása lényegében elkerülhetetlen velejárója az öregedésnek. Említést érdemel, hogy az SF3B1 és az SRSF2 gének mutációját csak a 70 éves vagy annál idősebb populációban észlelték, NPM1-mutációval pedig nem találkoztak [20]. Az egészségesekben igazolható CH esetében többnyire nagyon kicsiny klón mutatható ki és nem nagy

a malignus átalakulás kockázata, azokban viszont, akikben nagy klón és egyidejűleg több gén mutatója észlelhető, lényegesen nagyobb a malignus transzformáció esélye [5].

A CH hematológiai jelentősége

Bár CHIP esetén az átlag népességhez viszonyítva kb. 13-szor nagyobb a (döntő többségben myeloid eredetű) hematológiai malignitás kialakulásának a kockázata, a malignus transzformáció évi gyakorisága csupán 0,5–1% között van [7–9, 17, 21]. Desai és mtsai 212 olyan AML-es beteg körében végeztek vizsgálatokat, akiknek régebbi, még egészséges korukból származó vérmintái rendelkezésükre álltak. Az AML kialakulásáig változtatatosan hosszú idő (medián 9,6 év) telt el. Azt tapasztalták, hogy a kezdeti vérmintákban kimutatható IDH1, IDH2, TP53, DNMT3A, TET2, valamint SF3B1 és SRSF2 génmutáció jelenléte szignifikáns mértékben megnövelte az AML kialakulásának az esélyét. Hangsúlyozzák, hogy mind a 21 már kezdetben kimutatható TP53-mutációt és ugyancsak mind a 15 kezdeti IDH1- és IDH2-mutációt AML kialakulása követte [22]. A mutációk számának és a „specifikus” gének nagyobb mértékű érintettségének (magasabb VAF-érték) a jelentőségét a későbbi AML kialakulását illetően Abelson és mtsai adatai is igazolják [23]. Young és mtsai szerint igen érzékeny genetikai vizsgálatokkal a felnőttek 97%-ában lehet kimutatni jelentéktelen mennyiségű, 0,1 ezreléknyi (VAF = 0,0001) AML-specifikus génmutációt. Nagyszámú önkéntes jelentkező körében végzett vizsgálataik során arra a következtetésre jutottak, hogy az AML kialakulásának a kockázata azokban nagyobb, akikben a VAF 1%-nál (0,01-nél) nagyobb, valamint több AML-specifikus gén (köztük elsősorban a DNMT3A) mutációja mutatható ki [24].

A lymphoid eredetű malignitások közül a myeloma multiplexet (MM) és a krónikus lymphoid leukémiát (CLL) a CH körébe sorolható kóros elváltozások előzik meg [9]. Az MM esetek többségében már évekkal, ritkábban évtizedekkel korábban felismert meghatározatlan jelentőségű monoklonális gammopathia (MGUS) háttérben egy kicsiny plazmasejt klón áll, CLL-ben pedig a klasszikus klinikai kép kialakulását monoklonális B-sejtek mérsékelt felszaporodása előzi meg. Ez utóbbi „megelőző állapotra”, az 1984 óta ismert monoklonális B-sejtes lymphocytosisra (MBL) vonatkozó részleteket illetően korábbi összefoglaló közleményeinkre utalunk [25, 26]. Ugyanitt említettük, hogy MBL a CLL-nél jóval ritkábban egyéb B-sejtes krónikus lymphoproliferatív betegségekben is felismerhető. Megítélésünk szerint az MGUS és a MBL a CH onkogén potenciálú (CHOP) kategóriájába sorolható. Ugyancsak a CHOP csoportba tartoznak azok a nem gyakori elváltozások is, amikor egészségesekben BCL-ABL1 génátrendezés vagy JAK2 (V617F) mutáció mutatható ki [12, 25, 27].

Az egy adott betegben egyidejűleg, vagy egymást követően felismert myelo- és lymphoproliferatív betegségek és az ARCH közötti lehetséges kapcsolatra Kennedy és mtsai hívták fel a figyelmet 2018-ban megjelent közleményükben [28]. Három idős betegük részletes genetikai vizsgálati adatainak elemzése és az irodalom áttekintése során arra a következtetésre jutottak, hogy e meglehetősen ritka társulások magyarázata nem minden esetben azonos. A CH vagy egymástól függetlenül alakul ki a myeloid és a lymphoid előalakokban, vagy pedig a vérképzés koraiban fázisában, a multipotenciális hemopoetikus őssejtekben. Mindkét esetben myelo- és lymphoproliferatív kórkép társulása lesz a következmény.

A CH onkológiai jelentősége

Bármely szolid tumor kemo- vagy radioterápiája után CH alakulhat ki [9]. Coombs és mtsai 8810 carcinomás betegük vizsgálata során a vérminták 25%-ában CH-ra jellemző eltéréseket mutattak ki. A felismert mutációk betegek 4,5%-ában AML-re jellemző mutációk voltak. A CH gyakoribb volt az idősebb betegek, valamint a dohányzók között, és azt is megfigyelték, hogy az előzetes radioterápia ugyancsak növelte a CH előfordulási gyakoriságát. Adataik szerint a PPM1D- és a TP53-mutáció főként a korábbi citosztatikus kezeléssel függött össze. A kialakult CH növelte a másodlagos, később jelentkező hematológiai malignitások gyakoriságát, s azt is megfigyelték, hogy a leukémiaspecifikus gének mutációja önmagában is rövidebb túlélést eredményezett [29]. A dohányzás és az előzetes kemoterápia CH kialakulását elősegítő szerepe mellett újabban gyulladásos folyamatok és metabolikus anomáliák hasonló szerepét is említik [30]. Park és mtsai közleményükben hangsúlyozzák, hogy a magas életkoron és szolid tumorokon kívül lymphoid malignitásokban is gyakran fordul elő a kezelés következtében kialakuló CH, ami a terápiával összefüggő, szekunder myeloid tumorok kialakulása mellett a genetikai anomáliát hordozó rákos betegek rövidebb túléléséhez is hozzájárul [31].

A CH kardiovaszkuláris vonatkozásai

Számos szerző szerint a CH növeli az atherosclerosis kialakulásának a kockázatát, a myocardialis infarctus és egyéb atherosclerotikus eredetű szívbetegség, valamint az ischaemiás stroke előfordulásának gyakoriságát. Magyarázatul a keringésben lévő, genetikailag károsodott monocytákból származó makrofágok és az ér endothel közötti inflammatorikus proatherogén interakció lehetőségét vetik fel [6–9, 12, 16, 19]. Jaiswal és mtsai közleményéből kiderül, hogy a perifériás vérből kimutatott CHIP (elsősorban a DNMT3A, a TET2, az ASXL1 és a JAK2 gének mutációja) csaknem kétszeresére növeli a koszorúsér-megbetegedés kialakulásának a kockázatát [32].

A gyulladásos folyamatokat szabályozó, gátló TET2 és DNMT3A gének funkcióvesztő mutációja, valamint a gyulladást és a trombózis-képződést egyaránt szabályozó JAK2 gén hasonló jellegű mutációja magyarázza a kóros ér megbetegedések kialakulásának megnövekedett kockázatát, ami JAK2 mutáció esetén akár 12-szeres is lehet [33]. Khetarpal és mtsai szerint a kardiovaszkuláris megbetegedések gyakorisága az életkor előrehaladásával és a szervezetben zajló gyulladásos folyamatok mértékével egyaránt összefügg. A CHIP, elsősorban a TET2 és a DNMT3A funkcióvesztő mutációjának a fontosságát ők is hangsúlyozzák [34]. Egyöntetű vélemény szerint a CH, elsősorban annak TET2- és DNMT3A-mutációval járó formája jelentős kockázati tényezőt jelent a krónikus ischaemiás szívbetegségek kialakulását és/vagy progresszióját illetően [35–39].

A CH és a vesebetegségek kapcsolata

Kevés adat áll rendelkezésünkre a krónikus vesebetegségek és a CHIP újonnan feltételezett kapcsolatáról. Shi és mtsai a közelmúltban számoltak be krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek perifériás vérmintáiban nagy érzékenységgű molekuláris genetikai módszerrel végzett vizsgálataik eredményéről. A tanulmányba bevont 598 beteg közül 28-ban (4,7%) tudtak CHIP-et igazolni. A CH-t hordozó betegek idősebbek voltak, mint a CHIP nélküli betegcsoport tagjai. Vizsgálataik alapján feltételezik, hogy a kimutatott, myeloid malignitásokra jellemző gének mutációjának, azok proinflammatorikus hatásának szerepe lehet a krónikus vesebetegség kialakulásában és/vagy progressziójában. Érdekességgént említik meg, hogy szoros összefüggés mutatkozott a CHIP-ben talált klón nagysága és szérumban fibrinogén-szint között. Az egyéb vizsgált gyulladásos paramétereket (interleukin-6, szérumban albumin és tumor nekrosis faktor- α) illetően hasonlóan nem tudtak megfigyelni [40].

Összegző vélemény

E rövid áttekintés alapvető célja az irodalomban egyre gyakrabban előforduló, de talán még nem kellően ismert, és emiatt nem egységesen értelmezett és használt fogalmak lényegének a tisztázása. A jellegzetes, többnyire négy betűből álló rövidítések ismertetése is hasonló célt szolgál. Az első rátekintésre csupán hematológiai jelentőségűnek tűnő elváltozások a velük kapcsolatos ismeretek bővülésével egyre több szakterület művelőinek érdeklődésére tarthatnak számot. Jól példázza ezt a szóban forgó „hematológiai eltérések” és a kardiovaszkuláris megbetegedések kapcsolata. A már ismert összefüggések alapján felmerülő, még tisztázatlan kérdésekben (mint a CH-t hordozó betegek genetikai vizsgálatokkal történő követése, a várhatóan kialakuló malignus folyamat esetleges gyógyszeres kezeléssel elérhető késleltetése vagy megelő-

zése, a kardiovaszkuláris megbetegedések gyakoriságának és/vagy súlyosságának a csökkentése, a progresszió mérséklése, stb.) ma még nem lehet véleményt nyilvánítani, ebben reményeink szerint a jövő kutatásainak az eredményei fognak majd segíteni.

Nyilatkozat: A közlemény más folyóiratban korábban nem jelent meg, más folyóiratba beküldésre nem került. A levelező szerző elolvasta a szerzői útmutatót.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Anyagi támogatás: A közlemény anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: J.J. – a téma felvetése, az irodalomjegyzék összeállítása és a cikk megírása Sz.L. – a cikk megírása. A cikk végleges változatát mindkét szerző elolvasta és jóváhagyta.

Irodalom

- [1] Wimazal F, Fonatsch C, Thalhammer R, et al. Idiopathic cytopenia of undetermined significance (ICUS) versus low risk MDS: The diagnostic interface. *Leuk Res.* 2007; 31: 1461–1468.
- [2] Schroeder T, Ruf L, Bernhardt A, et al. Distinguishing myelodysplastic syndromes (MDS) from idiopathic cytopenia of undetermined significance (ICUS): HUMARA unravels clonality in a subgroup of patients. *Ann Oncol.* 2010; 21: 2267–2271.
- [3] Valent P, Bain BJ, Bennett JM, 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.
- [4] Malcovati L, Cazzola M. The shadowlands of MDS: idiopathic cytopenias of undetermined significance (ICUS) and clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP). *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015; 2015: 299–307.
- [5] Bejar R. CHIP, ICUS, CCUS and other four-letter words. *Leukemia* 2017; 31: 1869–1871.
- [6] Jan M, Ebert BL, Jaiswal S. Clonal hematopoiesis. *Semin Hematol.* 2017; 54: 43–50.
- [7] Gibson CJ, Steensma DP. New insights from studies of clonal hematopoiesis. *Clin Cancer Res.* 2018; 24: 4633–4642.
- [8] Steensma DP. Clinical consequences of clonal hematopoiesis of indeterminate potential. *Blood Adv.* 2018; 2: 3404–3410.
- [9] Steensma DP. Clinical implications of clonal hematopoiesis. *Mayo Clin Proc.* 2018; 93: 1122–1130.
- [10] DeZern AE, Malcovati L, Ebert BL. CHIP, CCUS, and other acronyms: definition, implications, and impact on practice. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2019; 39: 400–410.
- [11] Li S. Age-related clonal hematopoiesis. *Blood* 2018; 131: 496–504.
- [12] 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: 289–307.
- [13] Jakó J, Kiss A. Praelukaemia. [A praelukaemiáról.] *Orvosképzés* 1976; 51: 312–320. [Hungarian]
- [14] Chen S, Liu Y. p53 involvement in clonal hematopoiesis of indeterminate potential. *Curr Opin Hematol.* 2019; 26: 235–240.
- [15] Busque L, Patel JP, Figueroa ME, et al. Recurrent somatic TET2 mutations in normal elderly individuals with clonal hematopoiesis. *Nat Genet.* 2012; 44: 1179–1181.
- [16] Patel JL. The clinical and laboratory features of clonal hematopoiesis of indeterminate potential. *Adv Mol Pathol.* 2018; 1: 37–42.

- [17] Karlsson S. Tipping clonal hematopoiesis into transformation. *N Engl J Med.* 2018; 397: 295–296.
- [18] Fujino T, Kitamura T. ASXL1 mutation in clonal hematopoiesis. *Experiment Hematol.* 2020; 83: 74–84.
- [19] Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med.* 2014; 371: 2488–2498.
- [20] McKerrell T, Park N, Moreno T, et al. Leukemia-associated somatic mutations drive distinct patterns of age-related clonal hemopoiesis. *Cell Reports* 2015; 10: 1239–1245.
- [21] Heuser M, Thol F, Ganser A. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential. A risk factor for hematologic neoplasms. *Dtsch Arztebl Int.* 2016; 113: 317–322.
- [22] Desai P, Mencia-Trinchant N, Savenkov O, et al. Somatic mutations precede acute myeloid leukemia years before diagnosis. *Nat Med.* 2018; 24: 1015–1023.
- [23] Abelson S, Collord G, Ng SWK, et al. Prediction of acute myeloid leukaemia risk in healthy individuals. *Nature* 2018; 559: 400–404.
- [24] Young AL, Tong RS, Birmann BM, et al. Clonal hematopoiesis and risk of acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2019; 104: 2410–2417.
- [25] Jakó J, Szerafin L. Leukemia- and lymphoma-associated flow cytometric, cytogenetic, and molecular genetic aberrations in healthy individuals. [Leukaemia/lymphoma specifikus áramláscitometriai, citogenetikai és molekuláris genetikai eltérések egészségesekben.] *Orv Hetil.* 2012; 153: 531–540. [Hungarian]
- [26] Jakó J, Szerafin L. Current problems of monoclonal B-cell lymphocytosis (MBL). [A monoklonális B-sejtes lymphocytosis (MBL) aktuális kérdései.] *Hemat Transzf.* 2012; 45: 15–21. [Hungarian]
- [27] Olkhovskiy IA, Garber JG, Gorbenko AS, et al. JAK2V617F-positive clonal hematopoiesis of indeterminate potential in pregnant women. *Obstetr Gynec Reprod.* 2019; 13: 204–210.
- [28] Kennedy JA, Medeiros JF, Dobson SM, et al. Distinct patterns of clonal evolution in patients with concurrent myelo- and lymphoproliferative neoplasms. *Blood* 2018; 132: 2201–2205.
- [29] Coombs CC, Zehir A, Devlin SM, 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: 374–382.
- [30] King KY, Huang Y, Nakada D, et al. Environmental influences on clonal hematopoiesis. *Exp Hematol.* 2020; 83: 66–73.
- [31] Park SJ, Bejar R. Clonal hematopoiesis in cancer. *Experiment Hematol.* 2020; 83: 105–112.
- [32] Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, et al. Clonal hematopoiesis and risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017; 377: 117–121.
- [33] Keaney JF. CHIP-ping away at atherosclerosis. *N Engl J Med.* 2017; 377: 184–185.
- [34] Khetarpal SA, Qamar A, Bick AG, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential reshapes age-related CVD: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 74: 578–586.
- [35] Dorsheimer L, Assmus B, Rasper T, et al. Association of mutations contributing to clonal hematopoiesis with prognosis in chronic ischemic heart failure. *JAMA Cardiol.* 2019; 4: 25–33.
- [36] Li F, Wu X, Zhou Q, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP): a potential contributor to atherosclerotic cardio/cerebrovascular diseases? *Genet Dis.* 2018; 5: 75–76.
- [37] Pardali E, Dimmeler S, Zeiher AM, et al. Clonal hematopoiesis, aging, and cardiovascular diseases. *Exp Hematol.* 2020; 83: 95–104.
- [38] Amorós-Pérez M, Fuster JJ. Clonal hematopoiesis driven by somatic mutations: A new player in atherosclerotic cardiovascular disease. *Atheroscler.* 2020; 297: 120–126.
- [39] Egyed M. The possible role of clonal hematopoiesis of indeterminate potential in hematologic neoplasms and cardiovascular diseases. [Klonális haematopoiesis lehetséges szerepe malignus hematológiai és kardiovaszkuláris betegségekben.] *Magyar Hematológiai Társág Kongresszusa, 2019. Kongresszusi Hírek* 4. [Hungarian]
- [40] Shi M, Sun X, Bick A, et al. The association between clonal hematopoiesis of indeterminate potential and inflammatory biomarkers among chronic kidney disease patients. *Circulation* 2020; 141: AP456.