

O Impacto da Hematopoiese Clonal de Potencial Indeterminado (CHIP) na Insuficiência Cardíaca Avançada

The Impact of Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential on Advanced Heart Failure

Santiago Alonso Tobar Leitão,^{1*} Fernando Luis Scolari,^{2*} Jefferson Luís Vieira,³ Peter Libby¹

Center for Excellence in Vascular Biology, Brigham and Women's Hospital/Harvard Medical School,¹ Boston, MA – EUA

Peter Munk Cardiac Center, University Health Network,² Toronto, Ontario – Canadá

Programa de Insuficiência Cardíaca e Transplante, Hospital de Messejana – dr. Carlos Alberto Studart Gomes,³ Fortaleza, CE – Brasil

*Esses autores contribuíram igualmente

Introdução

Os numerosos processos que contribuem para doenças relacionadas à idade incluem a teoria dos radicais livres, proposta por Harman,¹ encurtamento dos telômeros, *inflammaging*² e a teoria do acúmulo de mutações de Medewar,³ especialmente em neoplasias hematológicas.^{4,5} Conforme envelhecemos, as células-tronco hematopoéticas (CTH) podem adquirir mutações, algumas das quais podem modular sua função, proliferação ou sobrevida a fim de ampliar o número de células mutantes no sangue, um processo denominado hematopoiese clonal (*clonal hematopoiesis*, CH).⁶ Se a esse processo a contribuição de outras mutações, as células com CH podem evoluir para síndrome mielodisplásica (MDS) e leucemia mieloide aguda (LMA) em índices que variam de 0,5 a 1% por ano.⁷ Conhecem-se dezenas de genes causadores de CH, um subgrupo dos genes causadores de leucemia conhecidos, sendo os mais frequentes *DMNT3A*, *TET2*, *ASXL1* e *JAK2*, que correspondem a aproximadamente 80% das mutações causadoras de CH.⁸ A ocorrência de CH aumenta com a idade, de forma que 10% dos indivíduos de 70 anos de idade terão mais de 2% das células (frequência alélica da variante, *Variant Allele Fraction*, VAF) com tais mutações.⁹ De fato, novas técnicas de sequenciamento dirigido altamente sensíveis demonstraram a quase ubiquidade das mutações CH na população adulta acima de 30 anos.¹⁰

Embora os indivíduos com CH apresentem um risco 10 vezes maior de desenvolver neoplasias hematológicas, a maioria das pessoas com CHIP não apresentará manifestações evidentes, daí o surgimento do termo: Hematopoiese Clonal de Potencial Indeterminado (*Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential*, CHIP).⁷ Surpreendentemente, pessoas com CHIP que apresentam esses clones de leucócitos que carregam mutações nos genes causadores de

leucemia apresentam risco acentuado de desenvolvimento e/ou progressão de condições não hematológicas de várias outras doenças relacionadas à idade, tais como demência,¹¹ osteoporose,¹² acidente vascular cerebral (AVC)¹³ e doenças cardiovasculares.¹⁴ Vários mecanismos se relacionam a essas doenças associadas a CHIP, incluindo resposta inflamatória excessiva devido à ativação do inflamassoma com aumento da expressão de citocinas inflamatórias como IL-1 β e IL-6, aumento do potencial trombótico e comprometimento da reparação do DNA.¹⁵⁻¹⁸

Considerando o risco aumentado de manifestações cardiovasculares em portadores de mutações CHIP, independente dos fatores de risco tradicionais (por exemplo, colesterol elevado), discutimos as implicações da CHIP para cardiopatias e sua progressão para insuficiência cardíaca (IC). A avaliação dessas mutações somáticas promete proporcionar uma nova ferramenta para uma medicina cardiovascular personalizada/precisa.

Impacto cardiovascular impact da CHIP

A identificação de fatores de risco cardiovascular, tais como hipertensão e diabetes, possibilita tratamentos direcionados que representaram um avanço na redução da mortalidade cardiovascular. Em 2014, um estudo histórico que incluiu mais de 17.000 pacientes foi o primeiro a sugerir uma associação entre CHIP e aumento do número de eventos adversos cardiovasculares.¹⁴ Para investigar mais detalhadamente o risco associado à CHIP, essa equipe realizou um estudo caso-controle de pacientes com doença arterial coronariana (DAC),¹⁵ o qual revelou que a CHIP aumentou em 1,9 vezes os casos de CAD, em 4,0 vezes os de infarto do miocárdio (IM) precoce, e em 3 vezes os de calcificação da artéria coronária. A CHIP também esteve associada a um aumento de 14% nos índices de AVC isquêmico e de 24% nos de AVC hemorrágico em outro estudo que incluiu mais de 70.000 indivíduos.¹³

Visto que a idade é um grande fator de risco para CHI e para doença cardiovascular, a CHIP pode ser meramente um marcador de idade avançada em vez de contribuir de forma causal para a doença cardiovascular.¹⁴ Além disso, alguns dados sugerem uma “causalidade reversa”, isto é, que a aterosclerose pode potencializar a CHIP. Entretanto, experimentos com camundongos demonstraram que a perda de função do *TET2* em células mieloides, o segundo gene com mais casos de mutação associada a CHIP, acelera a aterosclerose.¹⁵ Os resultados não somente

Palavras-chave

Risco Cardiovascular; Insuficiência Cardíaca; Hematopoiese Clonal; CHIP; Inflamação; Mutações.

Correspondência: Jefferson Luís Vieira •

Hospital de Messejana – Dr. Carlos Alberto Studart – Avenida Frei Cirilo, 3480. CEP 60846-285, Messejana, Fortaleza, CE – Brasil

E-mail: jefvieira@yahoo.com.br

Artigo recebido em 22/03/2022, revisado em 14/04/2022, aceito em 05/05/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220038>

destacaram a ocorrência de lesões ateroscleróticas maiores em camundongos portadores das mutações associadas a CHIP, mas também uma maior expressão de várias citocinas e quimiocinas inflamatórias. Com relação ao aspecto clínico, um pequeno estudo que incluiu pacientes com estenose aórtica degenerativa grave ou IC pós-isquêmica crônica demonstrou que genes inflamatórios, tais como IL-1 α e IL-6, apresentavam maior expressão nos pacientes portadores de mutações associadas a CHIP.¹⁹ Os portadores de mutações no *TET2* com cardiopatia isquêmica apresentaram maiores níveis de IL-8 circulante.¹⁵ Esses marcadores de inflamação aumentada revelaram um caminho pelo qual a CHIP pode afetar o risco cardiovascular.^{16,19,20} Um efeito dose-resposta, crucial para a determinação da causalidade, também apontou para um maior risco naqueles com maior tamanho clonal.^{15,21} Em camundongos, mutações nos genes *TET2* e *DNMT3A* podem ocasionar o remodelamento da função cardíaca, manifestado por diminuição da fração de ejeção, aumento do diâmetro do ventrículo esquerdo e fibrose miocárdica.^{16,20}

No seu conjunto, as inúmeras evidências corroboram que a recente descoberta de que a CHIP contribui para a aterosclerose e o comprometimento da função ventricular. De fato, as mutações CHIP estão associadas a um risco mais elevado do que hipertensão, tabagismo e hipercolesterolemia e menor apenas que idade e diabetes tipo 2.²²

Insuficiência Cardíaca e CHIP

Embora a CHIP tenha sido inicialmente associada a um aumento do risco de doenças ateroscleróticas, inclusive DAC e IM, estudos recentes de sequenciamento também revelaram uma relação entre CHIP e IC.^{15,21,23,24} Dorsheimer et al. estudaram a incidência e a significância prognóstica da CHIP em uma coorte de 200 pacientes com IC crônica que foram submetidos a tratamento com transplante de medula óssea para infarto agudo do miocárdio.²¹ O DNA das células mononucleares derivadas da medula óssea foi isolado e analisado em busca da presença de CHIP, e 18,5% dos participantes eram portadores de CHIP com VAF $\geq$ 2%. Ao longo de um seguimento com mediana de 4,4 anos, as análises de sobrevida demonstraram que os portadores de CHIP, especialmente aqueles com mutações nos genes *DNMT3A* e *TET2*, apresentaram piores desfechos clínicos com relação a óbito e óbito mais hospitalização por IC se comparados aos não portadores. Deve-se destacar que maioria dos óbitos resultou da piora da IC e evidência de arritmia, com apenas um óbito decorrente de posterior IM. Esses resultados corroboram a associação da CHIP não apenas na patogênese de doenças cardiovasculares ateroscleróticas mas também na IC. Além disso, houve uma associação dose-resposta estatisticamente significativa entre %VAF e desfechos clínicos, sendo que os indivíduos com uma VAF maior que 2% apresentaram os piores desfechos.²¹ Vale destacar que os autores também observaram que reduzir o limite à metade, para um VAF de 1%, ainda está associado a piores desfechos, embora em menor medida do que o observado naqueles com VAF mais elevada, implicando-se assim um “efeito dose dependente” da CHIP.²⁵ Essa associação foi confirmada em uma coorte maior de pacientes com IM prévio e IC crônica estável,

em que a mutação causadora da CHIP esteve associada a %VAF mais elevadas, independente de outros fatores de risco.²⁶ Um estudo de Pascual-Figal et al. corroborou esses achados ao demonstrar que CHs decorrente de mutações dos genes *TET2* ou *DNMT3A* previu piores desfechos em pacientes com IC, não importando a etiologia.²³

Posteriormente, Yu et al. realizaram uma metanálise de dados de sequenciamento arquivados para identificar mutações causadoras de CHIP em 56.597 indivíduos de 5 coortes populacionais ao longo de até 20 anos de seguimento para investigar a associação entre CHIP e incidência de IC.²⁴ A CHIP esteve prospectivamente associada a um aumento de 25% no risco de IC, o que é comparável em indivíduos com e sem DAC, independente dos fatores de risco cardiovascular tradicionais. Esses achados sugerem uma relação direta entre CHIP e IC, argumentando contra a possibilidade de que essa associação reflita apenas uma relação entre CHIP e aterosclerose. Curiosamente, em análises de genes específicos, variações no sequenciamento dos genes *ASXL1*, *TET2* e *JAK2* estiveram associadas a um aumento do risco de IC, enquanto variações no sequenciamento do gene *DNMT3A* não estiveram associada a IC. Esse resultado pode ter significância biológica, pois *ASXL1* e *JAK2* podem provocar eventos cardiovasculares através de mecanismos distintos daqueles observados nos genes *DNMT3A* ou *TET2*.²⁵

A CHIP também pode contribuir para o desenvolvimento e progressão da IC com fração de ejeção preservada; entretanto, essa hipótese ainda não foi testada. A identificação da CHIP em indivíduos com IC pode fornecer informações diagnósticas, além de orientar o desenvolvimento de estratégias terapêuticas voltadas para as consequências resultantes das mutações específicas para o tratamento dessa condição.

Perspectivas futuras

A CHIP é um fator de risco para doença cardiovascular descoberto recentemente que pode auxiliar na compreensão da relação do envelhecimento com DAC, IM, AVC e IC.^{15,21,23} Dados clínicos e experimentais associam o risco derivado de algumas mutações causadoras de CHIP à desregulação em várias citocinas inflamatórias, introduzindo uma potencial nova estratégia direcionada para o tratamento de doenças cardiovasculares.^{15,16,20} Por exemplo, no estudo *Canakinumab Anti-Thrombotic Outcomes Study* (CANTOS), indivíduos com mutações no gene *TET2* tiveram maior benefício com a administração de anticorpos anti-interleucina-1 beta. Além disso, investigar as relações mecanicistas entre mutações específicas associadas à CHIP e doenças cardiovasculares pode ajudar na compreensão da fisiopatologia da IC. Por fim, tais investigações podem levar ao surgimento de novos tratamentos direcionados para a HF ortogonais às abordagens atuais focadas no bloqueio neuro-hormonal ou inibição do SGLT2.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa; Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Leitão SAT, Scolari FL, Vieira JL, Libby P.

Potencial conflito de interesse

O Dr. Vieira recebeu honorários por atuar em um comitê de adjudicação da Academic Research Organization do Hospital Israelita Albert Einstein e honorários de palestrante da Boehringer Ingelheim-Lilly e Novartis.

O Dr. Libby é consultor não remunerado ou está envolvido em ensaios clínicos para Amgen, AstraZeneca, Baim Institute, Beren Therapeutics, Esperion Therapeutics, Genentech, Kancera, Kowa Pharmaceuticals, Medimmune, Merck, Norvo Nordisk, Novartis, Pfizer e Sanofi- Regeneron.

Ele é membro do conselho científico da Amgen, Caristo Diagnostics, Cartesian Therapeutics, CSL Behring, DalCor Pharmaceuticals, Dewpoint Therapeutics, Kancera, Kowa Pharmaceuticals, Olatec Therapeutics, Medimmune, Novartis, PlaqueTec, TenSixteen Bio e XBiotech, Inc. O Dr. Libby faz parte do Conselho de Administração da XBiotech, Inc. e tem participação financeira na XBiotech, empresa que desenvolve anticorpos humanos para fins terapêuticos.

Seus interesses foram revisados e tratados pelo Brigham and Women's Hospital e Partners HealthCare de acordo com suas políticas de conflito de interesses.

O laboratório do Dr. Libby recebeu financiamento para pesquisa da Novartis nos últimos 2 anos e recebe apoio financeiro do National Heart, Lung, and Blood Institute (1R01HL134892), da American Heart Association (18CSA34080399), do RRM Charitable Fund e do Simard Fund.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Harman D. Aging: A Theory Based on free Radical and Radiation Chemistry. *J Gerontol.* 1956;11(3):298-300. doi: 10.1093/geronj/11.3.298.
2. Libérale L, Badimon L, Montecucco F, Lüscher TF, Libby P, Camici GG. Inflammation, Aging, and Cardiovascular Disease: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(8):837-47. doi: 10.1016/j.jacc.2021.12.017.
3. Turan ZG, Parvizi P, Dönertaş HM, Tung J, Khaitovich P, Somel M. Molecular Footprint of Medawar's Mutation Accumulation Process in Mammalian Aging. *Aging Cell.* 2019;18(4):e12965. doi: 10.1111/accel.12965.
4. Gladyshev VN. The Free Radical Theory of Aging is Dead. Long Live the Damage Theory! *Antioxid Redox Signal.* 2014;20(4):727-31. doi: 10.1089/ars.2013.5228.
5. Kennedy SR, Loeb LA, Herr AJ. Somatic Mutations in Aging, Cancer and Neurodegeneration. *Mech Ageing Dev.* 2012;133(4):118-26. doi: 10.1016/j.mad.2011.10.009.
6. Watson CJ, Papula AL, Poon GYP, Wong WH, Young AL, Druley TE, et al. The Evolutionary Dynamics and Fitness Landscape of Clonal Hematopoiesis. *Science.* 2020;367(6485):1449-54. doi: 10.1126/science.aay9333.
7. Steensma DP, Bejar R, Jaiswal S, Lindsley RC, Sekeres MA, Hasserjian RP, 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.
8. Marnell CS, 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.jmcc.2021.07.004.
9. Genovese G, Kähler AK, Handsaker RE, Lindberg J, Rose SA, Bakhoum SF, 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.
10. Young AL, Challen GA, Birmann BM, Druley TE. Clonal Haematopoiesis Harboring AML-Associated Mutations is Ubiquitous in Healthy Adults. *Nat Commun.* 2016;7:12484. doi: 10.1038/ncomms12484.
11. Cochran JN, Geier EG, Bonham LW, Newberry JS, Amaral MD, Thompson ML, et al. Non-Coding and Loss-of-Function Coding Variants in TET2 are Associated with Multiple Neurodegenerative Diseases. *Am J Hum Genet.* 2020;106(5):632-45. doi: 10.1016/j.ajhg.2020.03.010.
12. Kim PG, Niroula A, Shkolnik V, McConkey M, Lin AE, Ślabicki M, et al. Dnmt3a-Mutated Clonal Hematopoiesis Promotes Osteoporosis. *J Exp Med.* 2021;218(12):e20211872. doi: 10.1084/jem.20211872.
13. Bhattacharya R, Zekavat SM, Haessler J, Fornage M, Raffield L, Uddin MM, et al. Clonal Hematopoiesis Is Associated With Higher Risk of Stroke. *Stroke.* 2022;53(3):788-97. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.037388.
14. Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, Manning A, Grauman PV, Mar BG, et al. Age-Related Clonal Hematopoiesis Associated with Adverse Outcomes. *N Engl J Med.* 2014;371(26):2488-98. doi: 10.1056/NEJMoa1408617.
15. Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, Gibson CJ, Bick AG, Shvartz E, et al. Clonal Hematopoiesis and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;377(2):111-21. doi: 10.1056/NEJMoa1701719.
16. Sano S, Oshima K, Wang Y, MacLauchlan S, Katanasaka Y, Sano M, et al. Tet2-Mediated Clonal Hematopoiesis Accelerates Heart Failure Through a Mechanism Involving the IL-1 β /NLRP3 Inflammasome. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(8):875-86. doi: 10.1016/j.jacc.2017.12.037.
17. Fuster JJ, MacLauchlan S, Zuriaga MA, Polackal MN, Ostricker AC, Chakraborty R, et al. Clonal Hematopoiesis Associated with TET2 Deficiency Accelerates Atherosclerosis Development in Mice. *Science.* 2017;355(6327):842-47. doi: 10.1126/science.aag1381.
18. Zhang CRC, Nix D, Gregory M, Ciorba MA, Ostrander EL, Newberry RD, et al. Inflammatory Cytokines Promote Clonal Hematopoiesis with Specific Mutations in Ulcerative Colitis Patients. *Exp Hematol.* 2019;80:36-41.e3. doi: 10.1016/j.exphem.2019.11.008.

19. Abplanalp WT, Cremer S, John D, Hoffmann J, Schuhmacher B, Merten M, et al. Clonal Hematopoiesis-Driver DNMT3A Mutations Alter Immune Cells in Heart Failure. *Circ Res.* 2021;128(2):216-28. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317104.
20. Sano S, Oshima K, Wang Y, Katanasaka Y, Sano M, Walsh K. CRISPR-Mediated Gene Editing to Assess the Roles of Tet2 and Dnmt3a in Clonal Hematopoiesis and Cardiovascular Disease. *Circ Res.* 2018;123(3):335-41. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313225.
21. Dorsheimer L, Assmus B, Rasper T, Ortmann CA, Ecke A, Abou-El-Ardat K, et al. Association of Mutations Contributing to Clonal Hematopoiesis With Prognosis in Chronic Ischemic Heart Failure. *JAMA Cardiol.* 2019;4(1):25-33. doi: 10.1001/jamacardio.2018.3965.
22. Jaiswal S, Libby P. Clonal Haematopoiesis: Connecting Ageing and Inflammation in Cardiovascular Disease. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(3):137-44. doi: 10.1038/s41569-019-0247-5.
23. Pascual-Figal DA, Bayes-Genis A, Díez-Díez M, Hernández-Vicente Á, Vázquez-Andrés D, de la Barrera J, et al. Clonal Hematopoiesis and Risk of Progression of Heart Failure With Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(14):1747-59. doi: 10.1016/j.jacc.2021.02.028.
24. Yu B, Roberts MB, Raffield LM, Zekavat SM, Nguyen NQH, Biggs ML, et al. Supplemental Association of Clonal Hematopoiesis With Incident Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(1):42-52. doi: 10.1016/j.jacc.2021.04.085.
25. Libby P, Jaiswal S, Lin AE, Ebert BL. CHIPping Away at the Pathogenesis of Heart Failure. *JAMA Cardiol.* 2019;4(1):5-6. doi: 10.1001/jamacardio.2018.4039.
26. Cremer S, Kirschbaum K, Berkowitsch A, John D, Kiefer K, Dorsheimer L, et al. Multiple Somatic Mutations for Clonal Hematopoiesis Are Associated with Increased Mortality in Patients with Chronic Heart Failure. *Circ Genom Precis Med.* 2020;13(4):e003003. doi: 10.1161/CIRCGEN.120.003003.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons