proLékaře.cz | 11.11.2026

doi: 10.48095/cccsnn2023239

Klonální hematopoéza neurčitého potenciálu je možná a dosud nepopsaná příčina cévní mozkové příhody

Clonal hematopoiesis of indeterminate potential is a possible and not yet known cause of stroke

Souhrn

Klonální hematopoéza neurčitého potenciálu (clonal hematopoiesis of indeterminate potential; CHIP) nástává během stárnutí lidského organizmu postupnou kumulací somatických a potenciálně preleukemických mutací v hematopoetických kmenových buňkách. Tyto mutace se vyskytují v genech, které mimo jiné hrají důležitou roli v regulaci zánětu. Riziko hematologické malignity u nositelů CHIP mutací je relativně nízké. U těchto pacientů se však vyskytuje 40% riziko celkové mortality způsobené vyšším výskytem infarktu myokardu a CMP. Ačkoli v současnosti přibývají důkazy o vztahu mezi CHIP, zánětem a kardiovaskulárními chorobami, vztah mezi CHIP a CMP dosud nebyl zcela objasněn. Cílem tohoto přehledného referátu je poukázat na aktuální a potenciálně klinicky relevatní problematiku, která je nepochybně výchozí pro další výzkum.

Abstract

Clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP) occurs during human aging through the progressive accumulation of somatic and potentially preleukemic mutations in hematopoietic stem cells. These mutations occur in genes that, among other things, play an important role in the regulation of inflammation. The risk of hematological malignancy in carriers of CHIP mutations is relatively low. However, these patients have a 40% risk of all-cause mortality due to a higher incidence of myocardial infarction and stroke. Although there is recent evidence of a relationship between CHIP, inflammation and cardiovascular diseases, the relationship between CHIP and stroke has not yet been fully elucidated. The aim of this review is to highlight a timely and potentially clinically relevant issue that is undoubtedly a starting point for further research.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.
The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

M. Haršány[1,2], B. Kalousová[3,4], R. Slavkovský[3,4], V. Kunešová[1], J. Drábek[3,4], J. Stránská[3–5], M. Hajdúch[3,4], R. Mikulík[1,2]

[1] Mezinárodní centrum klinického výzkumu, FN u sv. Anny v Brně
[2] I. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně
[3] Ústav molekulární a translační medicíny, LF UP, Olomouc
[4] Laboratoř experimentální medicíny, FN Olomouc
[5] Neurologická klinika FN Olomouc

✉ PharmDr. Veronika Kunešová, Ph.D.
Cerebrovaskulární výzkumný tým program STROCZECH
Mezinárodní centrum klinického výzkumu
FN u sv. Anny v Brně
Pekařská 664/53
602 00 Brno
e-mail:
veronika.kunesova@fnusa.cz

Přijato k recenzi: 31. 3. 2023
Přijato do tisku: 29. 6. 2023

Klíčová slova

cévní mozková příhoda – klonální hematopoéza neurčitého potenciálu – CHIP

Key words

stroke – clonal hematopoiesis of indeterminate potential – CHIP

proLékaře.cz | 11.11.2026

Úvod

Klonální hematopoéza neurčitého potenciálu (clonal hematopoiesis of indeterminate potential; CHIP) je recentně objevený, klinicky potenciálně důležitý a zřejmě nezávislý kardiovaskulární rizikový faktor ležící na rozhraní problematiky stárnutí populace, kardiologie a hematoonkologie. Tento fenomén je proto také označován jako klonální hematopoéza asociovaná se stárnutím (age related clonal hematopoiesis; ARCH).

V průběhu ontogeneze se při klonální hematopoéze vytvářejí populace hematopoetických buněk s jednou nebo více somatickými genetickými variantami, které mohou nést patologickou morfologii a/nebo funkci a přitom expandovat pod vlivem mnoha faktorů. CHIP popisuje somatické varianty v řídicích genech spojených s manifestací různých patologických projevů, jako jsou hematologická malignita, choroby kardiovaskulárního systému, endoteliální dysfunkce a další [1]. Somatické mutace se navíc mohou kumulovat, což velice často vede ke klonální expanzi takto mutovaných buněk, např. leukocytů, v periferní krvi. To dokládá skutečnost, že přechod do akutní leukemie většinou vyžaduje získání dalších dvou nebo tří mutací v tumor-supresorových genech nebo onkogenech specifických pro rozvoj onemocnění ve stejném klonu leukocytů. Tento raritní jev se vyskytuje u nositelů CHIP mutací pouze v 0,5–1 % případů ročně. Většina lidí, kteří mají tyto cirkulující klony mutovaných leukocytů, však nikdy nedospěje do leukemie, a právě z tohoto důvodu se používá výraz klonální hematopéza „neurčitého potenciálu". Ukazuje se však, že pacienti s CHIP mají až 40% riziko celkové mortality z důvodu vysoké prevalence kardiovaskulárních příhod a úmrtí z důvodu infarktu myokardu (IM) a CMP [2]. Cílem této práce je poukázat na klinicky relevatní problematiku související s nalezením potenciálně významného diagnosticko-prognostického faktoru, jehož význam pro iktové pacienty je nepochybně předmětem pro další výzkum.

Tradiční rizikové faktory nevysvětlují všechny případy vaskulárních příhod

Diagnostika a léčba cévních rizikových faktorů představují klíčovou roli v primární a sekundární prevenci cévních onemocnění, a to jak v neurologii, tak i kardiologii. Analýza 14 mezinárodních randomizovaných klinických studií, která zahrnovala 122 458 pacientů s ischemickou chorobou srdeční (ICHS), zkoumala prevalenci tzv. tradičních rizikových faktorů (kouření, diabetes mellitus, arteriální hypertenze a hyperlipidemie). Autoři studie zjistili, že až u 20 % pacientů s ICHS nebyl přítomný žádný uvedený rizikový faktor. Většina pacientů s ICHS má alespoň jeden z tradičních rizikových faktorů, což podporuje snahy o redukci těchto rizikových faktorů a změnu životního stylu u pacientů s ICHS. Navzdory léčbě známých rizikových faktorů dochází v této skupině pacientů s ICHS k recidivě, a to ve 25–50 % případů. V situaci, kdy i přes zavedenou léčbu dochází k další progresi ICHS, není v současnosti zcela jasné, jakým způsobem optimalizovat farmakoterapii této subpopulace pacientů. Toto je oblast, která je předmětem dalšího výzkumu zaměřeného na identifikaci nových cévních rizikových faktorů (např. chronický zánět a možnosti jeho ovlivnění) [3], což by mohlo vést v klinické praxi k cílenější individualizaci léčby pacienta.

Podobně nízká personalizace farmakoterapie je i v oblasti pacientů po ischemické CMP (iCMP), kdy i přes extenzivní diagnostiku nelze téměř u třetiny pacientů objasnit etiologii iktu [4]. U této skupiny pacientů s kryptogenním iktem není jasné, jaké rizikové faktory stojí za vznikem CMP a jak nastavit účinnou sekundární prevenci. Další specifickou populací pacientů v neurologických ambulancích jsou pacienti s asymptomatickou karotickou stenózou. Prevalence aterosklerotického postižení karotid narůstá s věkem a je častější u mužů než u žen. Karotická stenóza nad 50 % se vyskytuje u 7,5 % mužů a u 5,0 % žen ve věkové skupině nad 80 let [5]. Jedná se tedy o problematiku, která se vzhledem k stárnoucí populaci bude v klinické praxi objevovat mnohem častěji. Metaanalýza studie pacientů s asymptomatickou karotickou stenózou ukázala, že riziko mozkového infarktu je závislé na stupni karotické stenózy. Pacienti se stenózou 50–69 % měli 5leté riziko iktu pod 5 %, přičemž pacienti se stenózou nad 70 % měli přibližně 15% riziko [6].

V současnosti není jasné, z jakého důvodu zůstává u některých pacientů aterosklerotické postižení karotid po celou dobu života klinicky latentní. Poodhalení dosud neznámých patofyziologických procesů, které vedou ke klinické manifestaci karotické aterosklerózy, a případná identifikace nových cévních rizikových faktorů, by mohly pomoct lépe pochopit podstatu aterosklerózy a také přesněji a účinněji léčit rizikové pacienty v souvislosti se vznikem CMP. Pozoruhodné je, že jeden z potenciálních nových rizikových faktorů – CHIP – vykazuje v longitudinálních populačních kohortách dokonce podobnou míru rizika pro rozvoj kardiovaskulárních onemocnění jako tradiční cévní rizikové faktory (tab. 1) [7].

Studie s velkými kohortami pacientů prokazují asociaci mezi CHIP a nemocemi kar-

Tab. 1. Regresní model rizikových faktorů pro kardiovaskulární onemocnění.
Data byla získána z Coxova regresního modelu založeného na 3 661 osobách z Jackson Heart Study, Framingham Heart Study a Finland-United States Investigation of NIIDDM Genetics. Převzato z [7].

Rizikový faktor	HR (95% CI)
věk 50–59 let	2,20 (1,32–3,69)
věk 60–69 let	2,41 (1,44–4,02)
věk ≥ 70 let	6,27 (3,77–10,42)
ženské pohlaví	0,68 (0,50–0,93)
diabetes mellitus 2. typu	2,18 (1,62–2,94)
anamnéza kouření cigaret	1,40 (1,04–1,90)
arteriální hypertenze	1,20 (0,89–1,62)
celkový cholesterol > 200 mg/dl (5,18 mmol/l)	1,40 (1,04–1,88)
HDL cholesterol < 35 mg/dl (0,91 mmol/l)	1,46 (0,98–2,18)
HDL cholesterol > 60 mg/dl (1,55 mmol/l)	0,77 (0,52–1,13)
CHIP	1,82 (1,15–2,89)

CI – interval spolehlivosti; HDL – vysokodenzitní lipoprotein; HR – hazard ratio; CHIP – klonální hematopoéza neurčitého potenciálu; NIIDDM – non-inzulin dependentní diabetes mellitus

proLékaře.cz | 11.11.2026

diovaskulárního systému. Pacienti s CHIP mají zvýšené celkové riziko mortality, částečně z důvodu vyššího výskytu kardiovaskulárních onemocnění vč. fatálního IM a CMP nezávisle na tradičních rizikových faktorech, jako jsou diabetes mellitus, kouření, věk, arteriální hypertenze a hypercholesterolemie [8,9]. V kohortách mladších pacientů s anamnézou časného nástupu IM byla prevalence CHIP ve srovnání se zdravými kontrolami čtyřnásobně vyšší [9]. Byla zjištěna asociace frakce variantní alely (VAF) ≥ 10 % a větší aterosklerotickou zátěží a nepříznivým výsledným klinickým stavem [8,9].

Role CHIP při rozvoji ateroskleróz

Ateroskleróza je onemocnění související s chronickým zánětem a akumulací cholesterolu ve stěně tepen. Faktory, které buď zvyšují zánětlivou aktivitu, nebo snižují možnost efluxu cholesterolu z lézí, mohou vést ke zhoršení aterosklerózy. Většina dosavadních studií naznačila zvýšený zánět jako výsledek mutací buď v *TET2*, nebo *DNMT3A* [7]. Tyto nejběžnější CHIP mutace se vyskytují v epigenetických regulátorech, a z tohoto důvodu by mohly vést ke změněné genové expresi v krevních buňkách. Teoreticky by mutace mohly buď změnit trombotické riziko prostřednictvím větší náchylnosti k aktivaci trombocytů a leukocytů, nebo ovlivnit aterosklerózu prostřednictvím změny funkce vrozených imunitních buněk [7].

V myších makrofázích a dendritických buňkách TET2 potlačuje transkripci prozánětlivých molekul, jako je interleukin-6 (IL-6), známý proaterogenní mediátor. Jiné studie zjistily, že ztráta *TET2* v myších makrofázích vystavených buď z nízkodenzitních lipoproteinů (low density lipoproteins; LDL), nebo lipopolysacharidu vede ke zvýšené expresi různých zánětlivých mediátorů, jako jsou IL1β, IL6, CXCL1, CXCL2 a CXCL3. Zvýšená exprese těchto molekul v kontextu CHIP může vést k dalšímu náboru leukocytů do plaků, což vede k akcelerované ateroskleróze. Tyto molekuly by mohly být terapeutickým cílem vedoucím ke snížení rizika kardiovaskulární morbidity u pacientů s CHIP [7]. Blokáda aktivace zánětu a následné aktivace IL-1β postačovala ke zvrácení akcelerované aterosklerózy u myší s kostní dření s deficitem TET2 [10]. Blokáda IL1β byla také dostatečná pro zlepšení snížené srdeční funkce v TET2-deficientním modelu srdečního selhávání. Studie CANTOS prokázala snížení závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod u pacientů, kterým byla aplikována monoklonální protilátka proti IL-1β [11]. Analýza podskupin by tak měla odpovědět, zda by pacienti s CHIP lépe reagovali na tuto specifickou protizánětlivou léčbu [12].

Role *DNMT3A* při regulaci vrozené imunitní funkce není tak dobře prozkoumaná jako u *TET2* nebo *JAK2*, ale většina studií prokázala zvýšený zánět v případě alterace tohoto genu. V jedné studii mastocyty s deficitem Dnmt3A produkovaly vyšší hladiny IL-6, tumor nekrotizujícího faktoru a IL-13 v reakci na stimulaci IgE *in vitro*. Aktivita mastocytů byla také zvýšena v *in vivo* modelu alergie [13]. V další studii vedla mutace Dnmt3a vyvolaná pomocí CRISPR v myších makrofázích ke zvýšené expresi CXCL1, CXCL2 a IL-6 v reakci na bakteriální lipopolysacharid [14].

Dostupnost několika myších modelů pro geny běžně mutované v rámci CHIP umožnila testování kauzality u myší s experimentální aterosklerózou. V roce 2017 dvě výzkumné skupiny publikovaly výsledky experimentů, ve kterých byla myším Ldlr–/– transplantována kostní dřeň postrádající *TET2*, druhý nejčastěji mutovaný gen u CHIP, a následně kvantitativně hodnocena aterosklerotická zátěž [9,10]. Tyto studie přinesly vysoce konzistentní zjištění. U myší s heterozygotní nebo homozygotní ztrátou TET2 se v časném stádiu studie vyvinuly léze aortálního kořene přibližně o 50–70 % větší než u kontrolních myší a plocha lézí v descendentní aortě byla v pozdějším stádiu studie až dvakrát větší. Žádná z výzkumných skupin nenašla kvantitativní rozdíly v periferním krevním obrazu u myší, což svědčí proti leukocytóze jako primárnímu faktoru akcelerované aterosklerózy. Toto zjištění platí i pro lidi, vzhledem k tomu, že osoby s CHIP mutacemi mají obvykle normální krevní obraz. Obě studie navíc zjistily, že vyřazení TET2 pouze v myeloidní linii bylo dostatečné ke zvětšení plochy lézí, což naznačuje kvalitativní změnu ve funkci myeloidních buněk.

Další studie zkoumala roli mutací *JAK2* u aterosklerotických myší [15]. Kostní dřeň s mutací *JAK2* p.V617F transplantovaná příjemcům Ldlr–/– vedla k větším lézím lokalizovaným na kořeni aorty navzdory sníženým hladinám cholesterolu v séru u těchto mutantních myší. Akcelerovaná ateroskleróza může být způsobena zvýšeným zánětem a erytrofagocytózou makrofágy, ačkoli výrazná leukocytóza a erytrocytóza u těchto myší by mohly zkreslit interpretaci studií. Je zajímavé, že lidé s mutacemi *JAK2* mají nižší hladiny cirkulujícího cholesterolu, pravděpodobně v důsledku sekvestrace v plazmatických membránách ze zvýšené erytropoézy [16]. Skutečnost, že riziko ICHS zůstává zvýšené navzdory nižším hladinám cholesterolu, naznačuje, že tato mutace je obzvláště silným faktorem.

Mutace v genech *TP53* a *PPM1D* jsou u CHIP také běžné [17–19]. Některé studie zjistily, že ztráta Tp53 v myeloidních buňkách zvýšila velikost plaku u myší [20,21]. Mechanizmus akcelerované aterosklerózy při deficitu Tp53 není znám, ale mohl by souviset se zvýšenou proliferací makrofágů v lézích [21].

Mechanizmy zmíněných specifických změn genové exprese však zůstávají nedostatečně prozkoumány a jsou předmětem zájmu mnoha multioborových výzkumných týmů.

Souvislost mezi CHIP a iCMP

Asociace mezi CHIP a rizikem iCMP byla poprvé popsána v analýze provedené autory Jaiswal et al., ve které byly zahrnuty dvě kohorty s celkovým počtem 3 190 pacientů, z toho pouze 96 pacientů s mozkovým infarktem. Autoři zjistili téměř 3násobně vyšší riziko iCMP u pacientů s CHIP. Riziko mozkového infarktu bylo vyšší u pacientů s CHIP mutacemi s VAF ≥ 10 % [8]. Limitacemi této první práce z dané oblasti byly relativně nízký počet pacientů s CMP a absence etiologie mozkového infarktu.

V metaanalýze, která se věnovala vztahu mezi CHIP a CMP, bylo zahrnuto 86 178 pacientů z 8 prospektivních kohort a biobank. Z tohoto počtu utrpělo 7 426 (8,6 %) pacientů CMP během doby sledování. Věkový interval pacientů ve sledovaných kohortách byl 46,5–73,9 (směrodatná odchylka [standard deviation; SD] v rozmezí 5,6–14,8) let [22]. Celková prevalence CHIP na začátku sledování byla 6,0 %. Nejčastější mutace CHIP byly v genech *DNMT3A, TET2, ASXL1* a *JAK2*. Pacienti s anamnézou CMP nebyli součástí sledování [22]. Bylo zjištěno, že výskyt jakékoli mutace CHIP byl asociován s vyšším celkovým rizikem CMP (poměr rizik [hazard ratio; HR] 1,14; 95% interval spolehlivost [confidence interval; CI], 1,03–1,27; p = 0,01), výsledek adjustován na věk, biogeografický původ a pohlaví. Riziko pro hemoragickou CMP (HR 1,24; 95% CI, 1,01–1,51; p = 0,04) a iCMP (HR 1,11; 95% CI, 0,98–1,25; p = 0,10) bylo srovnatelné. Při analýze pacientů s mutacemi CHIP s VAF > 10 % nedošlo k významné změně

proLékaře.cz | 11.11.2026

ve zmíněných asociacích: celkové riziko CMP (HR 1,18; 95% CI, 1,05–1,33; p < 0,01), riziko iCMP (HR 1,14; 95% CI, 0,99–1,30; p = 0,07) a riziko hemoragické CMP (HR 1,28; 95% CI, 1,03–1,61; p = 0,03) [22].

Při analýze CHIP mutací v 5 nejčastěji mutovaných genech (*DNMT3A, TET2, ASXL1, JAK2* a *TP53*) a jejich vztahu k celkovému riziku CMP, popřípadě k riziku ischemické a hemoragické CMP bylo zjištěno, že pouze mutace v *TET2* byly signifikantně asociovány s celkovým rizikem CMP (HR 1,85; p = 0,004) i s vyšším rizikem iCMP (HR 1,93; p = 0,006), zatímco mutace *DNMT3A* byly asociovány s rizikem hemoragické CMP (HR 1,44; p = 0,03) [22].

Další zajímavým výsledkem byl vztah mezi CHIP a jednotlivými podtypy iCMP. Etiologie ischemického iktu byla hodnocena na základě klasifikace TOAST. CHIP byla signifikantně asociována s lakunární CMP (HR 1,55; p = 0,001), přičemž tato asociace nebyla patrná v případě CMP při onemocnění velkých tepen (HR 1,12; p = 0,62) ani při kardioembolické CMP (HR 1,05; p = 0,68) [22].

Data z metaanalýzy naznačují vztah mezi CHIP, lakunárním iktem a intracerebrální hemoragií (ICH) [22]. Tato překvapivá asociace je zajímavá s ohledem na patofyziologické souvislosti mezi onemocněním malých tepen mozku a ICH. Vzhledem k vyšší prevalenci CHIP s narůstajícím věkem by měl další výzkum směřovat k objasnění vztahu mezi CHIP a změnami bílé hmoty mozku, resp. kognitivními poruchami u starší populace.

V recentně publikované monocentrické studii bylo zařazeno 248 pacientů hospitalizovaných pro iCMP anebo tranzitorní ischemickou ataku ve věku 18–60 let. Z toho bylo 75 % pacientů s kryptogenním iktem. Celkově byla CHIP mutace zjištěna u 51 pacientů (20,8 %). Prevalence CHIP narůstala s věkem: byla čtyřnásobně vyšší ve věkové skupině 50–60letých pacientů (26,2 %) ve srovnání se skupinou 18–40letých pacientů (6,5 %). Nejčastější CHIP mutace měly geny: *DNMT3A* u 35 (68,6 %) pacientů, *TET2* u 6 (11,8 %) pacientů a *ASXL1* u 4 (7,8 %) pacientů. Nebyly zjištěny signifikatní rozdíly v klinické závažnosti CMP a parametrech krevního obrazu mezi pacienty s a bez CHIP. Pacienti s CHIP měli větší tloušťku intimy a medie arteria carotis a více aterosklerotického postižení. Autoři zjistili vyšší frakci CHIP u pacientů s CMP při onemocnění velkých tepen (35,3 %) a nejnižší frakci u pacientů s CMP jiné určené etiologie (8,3 %), přičemž tento rozdíl nebyl statisticky významný [23].

V této prospektivní kohortě mladých pacientů s CMP převážně kryptogenní etiologie byla zjištěna až čtyřnásobně vyšší prevalence CHIP ve srovnání s běžnou populací. Vyšší výskyt CHIP byl patrný ve všech věkových skupinách a byl asociován s vyšším věkem a aterosklerózou, zatímco asociaci s etiologií CMP se nepodařilo prokázat [23].

Souvislost mezi CHIP a hemoragickou CMP

Stejně jako v případě iCMP byl testován vztah CHIP vůči jednotlivým podtypům hemoragické CMP, konkrétně u subarachnoidálního krvácení (SAK) a ICH. Při této analýze byla zjištěna silnější asociace mezi CHIP a SAK (HR 1,98; p = 0,004) než ICH (HR 1,31; p = 0,063). Po stratifikaci pacientů s ICH podle věku byla prokázána silnější asociace při věku > 80 let (HR 1,84; 95% CI, 1,15–2,92; p = 0,01) ve srovnání s věkem ≤ 80 let (HR 1,14; 95% CI, 0,79–1,63; p = 0,49); tyto výsledky byly nezávislé na biogeografickém původu, kouření, diabetes mellitus 2. typu, systolickém krevním tlaku a body mass indexu [22].

Nejčastější příčinou ICH je onemocnění malých tepen při arteriální hypertenzi, které vede k lipohyalinóze a následně k tvorbě malých Charcot-Bouchardových aneuryzmat a jejich ruptuře [24,25]. Adjustace na arteriální hypertenzi neměla vliv na vztah mezi CHIP a hemoragickou CMP, což by podporovalo tuto asociaci. V patofyziologii ICH hraje důležitou roli onemocnění malých tepen, které patogeneticky souvisí s lakunární CMP. CHIP navíc měla podobnou velikost účinku pro ICH i lakunární CMP, což naznačuje, že by se CHIP mohla spolupodílet na ICH prostřednictvím arteriolopatického iktu [26]. Analýza pacientů s ICH zjistila silnější asociaci u pacientů nad 80 let, což by mohlo souviset s vyšším výskytem cerebrální amyloidní angiopatie u starších pacientů [22]. CHIP s ICH mohou propojovat zánětlivé procesy spojené s tvorbou aneuryzmat a akcelerovanou arterioskleróozou, podmiňující fragilitu cév u pacientů s premorbidními rizikovými faktory stárnutí, jako je cerebrální amyloidní angiopatie [27–35].

Překvapivým zjištěním byla vyšší prevalence mozkových aneuryzmat u pacientů s CHIP (19/657; 2,9 %) ve srovnání s pacienty bez CHIP (193/11808; 1,6 %; p = 0,001). Současně byla patrná vyšší prevalence netraumatického SAK u pacientů s CHIP (15/657; 2,3 %) ve srovnání s pacienty bez CHIP (116/11808; 1,0 %; p = 0,003) a nižší incidence SAK u pacientů s CHIP (5/657; 0,76%) než u pacientů bez CHIP (27/11807; 2,3%; p = 0,02) [22].

Netraumatické SAK úzce souvisí se sakulárními intracebrálními aneuryzmaty a jejich rupturou. Tvorba intracebrálních aneuryzmat je spojena s aktivací zánětlivých cytokinů, mobilizací imunokompetentních buněk a aktivací makrofágů. Patologické studie se vzorky po resekci rupturovaných a nerupturovaných intracebrálních aneuryzmat prokázaly, že infiltrace makrofágy je jednou z klíčových vlastností nestabilního a na rupturu náchylného aneuryzmatu [29]. CHIP je pravděpodobně odpovědná za dysregulovaný zánět a aktivaci makrofágů i jejich infiltraci, což je považováno za mechanizmus, který vede ke kardiovaskulárním komplikacím primárně přes kaskádu IL-1β a inflamazóm NLRP3 [2,36–38]. Aneuryzma abdominální aorty je analogickým onemocněním, v jehož patogenezi se v myším modelu angažují mastocyty, které produkují prozánětlivé cytokiny IL-6 a IFN-γ, což podmiňuje remodelaci cévní stěny [33]. Podobná aktivace mastocytů byla popsána také u intracebrálních aneuryzmat [30]. Dosud však není jasné, zda CHIP hraje roli při tvorbě aneuryzmat, a tato otázka by tak měla být předmětem dalšího výzkumu.

Závěr

Klonální hematopoéza neurčitého potenciálu souvisí se stárnutím organizmu a je spojená s vyšším rizikem hematologické malignity a vyšší kardiovaskulární mortality. Současné poznatky o vztahu mezi CHIP a kardiovaskulárními nemocemi jsou nedostatečné, nicméně výstupy mnoha studií naznačují, že tento vztah souvisí s regulací zánětu. Doposud není k dispozici žádná farmakologická profylaxe pro nositele CHIP mutací, která by snižovala riziko rakoviny či kardiovaskulárních onemocnění. Pokud by se však podařilo jednoznačně prokázat zmíněnou souvislost, pak by terapeutická intervence ovlivňující protizánětlivé procesy měla své opodstatnění. Konkrétně by se mohlo jednat o inhibitory anti-IL-1β, anti-IL-6, inflamazómu NLRP3 nebo AIM2, nebo dokonce o nespecifické protizánětlivé látky, jako je kolchicin. Pro objasnění vlivu modifikovatelných faktorů životního stylu na CHIP, vč. stravy, obezity a fyzické aktivity, bude potřeba dalších studií. Není tomu dlouho, co Národní výzkumná iktová síť StroCzech ukončila nábor pacientů do akademické multicentrické prospektivní klinické studie,

proLékaře.cz | 11.11.2026

která se tématu tohoto přehledného referátu věnovala. Cílem této studie bylo prozkoumat souvislost mezi přítomností CHIP v periferní krvi pacientů a incidencí iCMP a současně tak prokázat, zda CHIP ovlivňuje etiopatogenezi ateroskleózy. V případě, že se podaří charakterizovat a případně nalézt významné souvislosti mezi molekulárně biologickými parametry a klinickými údaji pacientů, mohlo by tak dojít k určení nového diagnosticko-prognostického markeru iCMP. To by pro klinickou praxi mohlo představovat možnost individualizovat a modifikovat současně zavedené metodiky sekundární prevence iCMP.

Poděkování

Autorský kolektiv děkuje všem kolegům a spolupracovníkům za cenné rady a připomínky, které přispěly ke vzniku tohoto review, ale také navazující akademické klinické studie. Poděkování patří zejména těm iktovým centrům, která se na této studii podílejí, a CZECRINu, který poskytuje podporu pro realizaci akademických klinických projektů.

Finanční podpora

Výzkumný projekt je podpořen z Evropského fondu pro regionální rozvoj – projekt ENOCH (reg. č. CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_019/0000868), LM2018133, LM2023033, LX22NPO5102, LM2018125, EF16_013/0001674, IGA LF UP 2022_012 a dále je podpořen sítí STROCZECH v rámci výzkumné infrastruktury CZECRIN (č. projektu LM2023049) financované státním rozpočtem České republiky.

Konflikt zájmů

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem práce nemají žádný konflikt zájmů.

Litertura

1. Haršány M, Kunešová V, Kalousová B et al. Klonální hematopoéza neurčitého potenciálu při ischemické cévní mozkové příhodě – studijní protokol. Cesk Slov Neurol N 2022; 85(6): 496–500. doi: 10.48095/cccsnn2022496

2. Libby P, Sidlow R, Lin AE et al. Clonal hematopoiesis: crossroads of aging, cardiovascular disease, and cancer: JACC review topic of the week. J Am Coll Cardiol 2019; 74(4): 567–577. doi: 10.1016/j.jacc.2019.06.007.

3. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. JAMA 2003; 290(7): 898–904. doi: 10.1001/jama.290.7.898.

4. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O et al. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. Stroke 2001; 32(12): 2735–2740. doi: 10.1161/hs1201.100209.

5. Sacco RL, Adams R, Albers G et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. Stroke 2006; 37(2): 577–617. doi: 10.1161/01.STR.0000199147.30016.74.

6. Howard DPJ, Gaziano L, Rothwell PM. Risk of stroke in relation to degree of asymptomatic carotid stenosis: a population-based cohort study, systematic review, and meta-analysis. Lancet Neurol 2021; 20(3): 193–202. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30484-1.

7. Jaiswal S, Libby P. Clonal haematopoiesis: connecting ageing and inflammation in cardiovascular disease. Nat Rev Cardiol 2020; 17(3): 137–144. doi: 10.1038/s41569-019-0247-5.

8. 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. doi: 10.1056/NEJMoa1408617.

9. Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ et al. Clonal hematopoiesis and risk of atherosclerotic cardiovascular disease. N Engl J Med 2017; 377(2): 111–121. doi: 10.1056/NEJMoa1701719.

10. Fuster JJ, MacLauchlan S, Zuriaga MA et al. Clonal hematopoiesis associated with TET2 deficiency accelerates atherosclerosis development in mice. Science 2017; 355(6327): 842–847. doi: 10.1126/science.aag1381.

11. Ridker PM, Everett BM, Thuren T et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. N Engl J Med 2017; 377(12): 1119–1131. doi: 10.1056/NEJMoa1707914.

12. Svensson EC, Madar A, Campbell CD et al. TET2-driven clonal hematopoiesis and response to canakinumab: an exploratory analysis of the CANTOS randomized clinical trial. JAMA Cardiol 2022; 7(5): 521–528. doi: 10.1001/jamacardio.2022.0386.

13. Leoni C, Montagner S, Rinaldi A et al. Dnmt3a restrains mast cell inflammatory responses. Proc Natl Acad Sci U S A 2017; 114(8): E1490–e1499. doi: 10.1073/pnas.1616420114.

14. Sano S, Oshima K, Wang Y et al. CRISPR-mediated gene editing to assess the roles of Tet2 and Dnmt3a in clonal hematopoiesis and cardiovascular disease. Circ Res 2018; 123(3): 335–341. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313225.

15. Wang W, Liu W, Fidler T et al. Macrophage inflammation, erythrophagocytosis, and accelerated atherosclerosis in Jak2 (V617F) mice. Circ Res 2018; 123(11): e35–e47. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313283.

16. Liu DJ, Peloso GM, Yu H et al. Exome-wide association study of plasma lipids in >300,000 individuals. Nat Genet 2017; 49(12): 1758–1766. doi: 10.1038/ng.3977.

17. Arends CM, Galan-Sousa J, Hoyer K et al. Hematopoietic lineage distribution and evolutionary dynamics of clonal hematopoiesis. Leukemia 2018; 32(9): 1908–1919. doi: 10.1038/s41375-018-0047-7.

18. Genovese G, Kähler AK, Handsaker RE et al. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. N Engl J Med 2014; 371(26): 2477–2487. doi: 10.1056/NEJMoa1409405.

19. Zink F, Stacey SN, Norddahl GL et al. Clonal hematopoiesis, with and without candidate driver mutations, is common in the elderly. Blood 2017; 130(6): 742–752. doi: 10.1182/blood-2017-02-769869.

20. van Vlijmen BJ, Gerritsen G, Franken AL et al. Macrophage p53 deficiency leads to enhanced atherosclerosis in APOE*3-Leiden transgenic mice. Circ Res 2001; 88(8): 780–786. doi: 10.1161/hh0801.089261.

21. Merched AJ, Williams E, Chan L. Macrophage-specific p53 expression plays a crucial role in atherosclerosis development and plaque remodeling. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003; 23(9): 1608–1614. doi: 10.1161/01.ATV.0000084825.88022.53.

22. Bhattacharya R, Zekavat SM, Haessler J et al. Clonal hematopoiesis is associated with higher risk of stroke. Stroke 2022; 53(3): 788–797. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.037388.

23. Mayerhofer E, Strecker C, Becker H et al. Prevalence and therapeutic implications of clonal hematopoiesis of indeterminate potential in young patients with stroke. Stroke 2023; 54(4): 938–946. doi: 10.1161/STROKEAHA.122.041416.

24. Shuaib A, Hachinski VC. Mechanisms and management of stroke in the elderly. CMAJ 1991; 145(5): 433–443.

25. Sierra C, Coca A, Schiffrin EL. Vascular mechanisms in the pathogenesis of stroke. Curr Hypertens Rep 2011; 13(3): 200–207. doi: 10.1007/s11906-011-0195-x.

26. Charidimou A, Pantoni L, Love S. The concept of sporadic cerebral small vessel disease: a road map on key definitions and current concepts. Int J Stroke 2016; 11(1): 6–18. doi: 10.1177/1747493015607485.

27. Yang SJ, Shao GF, Chen JL et al. The NLRP3 inflammasome: an important driver of neuroinflammation in hemorrhagic stroke. Cell Mol Neurobiol 2018; 38(3): 595–603. doi: 10.1007/s10571-017-0526-9.

28. Mehndiratta P, Manjila S, Ostergard T et al. Cerebral amyloid angiopathy-associated intracerebral hemorrhage: pathology and management. Neurosurg Focus 2012; 32(4): E7. doi: 10.3171/2012.1.FOCUS11370.

29. Frösen J, Piippo A, Paetau A et al. Remodeling of saccular cerebral artery aneurysm wall is associated with rupture: histological analysis of 24 unruptured and 42 ruptured cases. Stroke 2004; 35(10): 2287–2293. doi: 10.1161/01.STR.0000140636.30204.da.

30. Ishibashi R, Aoki T, Nishimura M et al. Contribution of mast cells to cerebral aneurysm formation. Curr Neurovasc Res 2010; 7(2): 113–124. doi: 10.2174/156720210791184916.

31. Jayaraman T, Berenstein V, Li X et al. Tumor necrosis factor alpha is a key modulator of inflammation in cerebral aneurysms. Neurosurgery 2005; 57(3): 558–564. doi: 10.1227/01.neu.0000170439.89041.d6.

32. Starke RM, Raper DMS, Ding D et al. Tumor necrosis factor-α modulates cerebral aneurysm formation and rupture. Transl Stroke Res 2014; 5(2): 269–277. doi: 10.1007/s12975-013-0287-9.

33. Wang J, Wei L, Lu H et al. Roles of inflammation in the natural history of intracranial saccular aneurysms. J Neurol Sci 2021; 424: 117294. doi: 10.1016/j.jns.2020.117294.

34. Young AM, Karri SK, You W et al. Specific TNF-alpha inhibition in cerebral aneurysm formation and subarachnoid hemorrhage. Curr Drug Saf 2012; 7(3): 190–196. doi: 10.2174/157488612803251315.

35. Carrillo-Jimenez A, Deniz Ö, Niklison-Chirou MV et al. TET2 regulates the neuroinflammatory response in microglia. Cell Rep 2019; 29(3): 697–713.e8. doi: 10.1016/j.celrep.2019.09.013.

36. Natarajan P, Jaiswal S, Kathiresan S. Clonal hematopoiesis: somatic mutations in blood cells and atherosclerosis. Circ Genom Precis Med 2018; 11(7): e001926. doi: 10.1161/CIRCGEN.118.001926.

37. Bick AG, Pirruccello JP, Griffin GK et al. Genetic interleukin 6 signaling deficiency attenuates cardiovascular risk in clonal hematopoiesis. Circulation 2020; 141(2): 124–131. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044362.

38. 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(4): 578–586. doi: 10.1016/j.jacc.2019.05.045.