

9° WORKSHOP IN EMATOLOGIA TRASLAZIONALE

DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI EMATOLOGIA SPERIMENTALE

Bologna, Aula "G. Prodi", 19-20 maggio 2025



**Ruolo della CHIP nella trombosi
associata a neoplasie mieloidi**

Marta Mattana

Università degli studi di Palermo

Disclosures di Marta Mattana

Company name	Research support	Employee	Consultant	Stockholder	Speakers bureau	Advisory board	Other
	X						
	X						
	X						
	X						
	X						

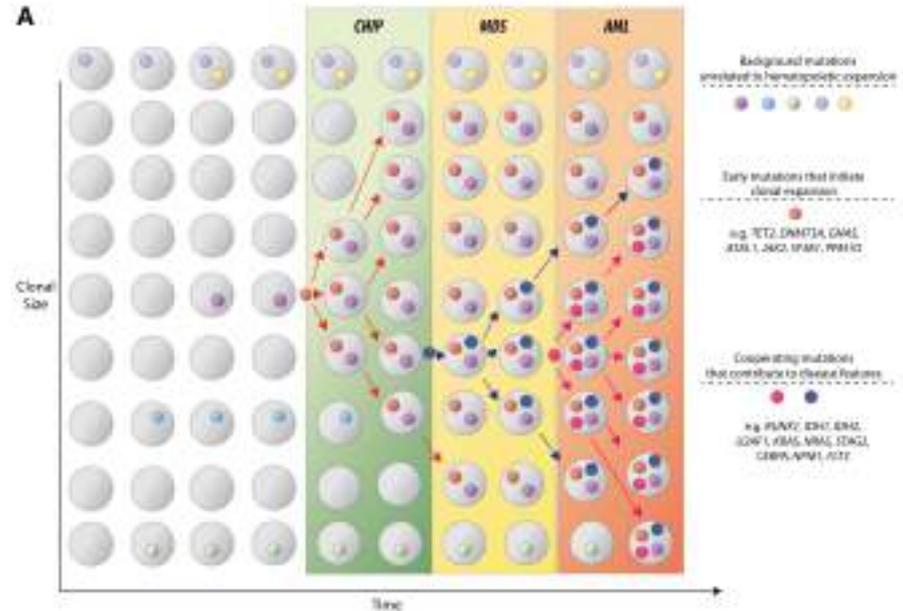
Focus dei Contenuti

- ✓ Ematopoiesi clonale e CHIP
- ✓ Meccanismi biologici della trombosi nella CHIP
- ✓ CHIP e rischio trombotico in assenza di neoplasia ematologica: evidenze cliniche
- ✓ Trombosi nelle MDS e nelle LAM
- ✓ Ruolo della CHIP nella trombosi associate a neoplasie mieloidi
- ✓ Prevenzione e gestione terapeutica

Clonal hematopoiesis



Clonal expansion of a hematopoietic stem cell population due to the acquisition of somatic mutation(s) that confer advantages in self-renewal and proliferation.

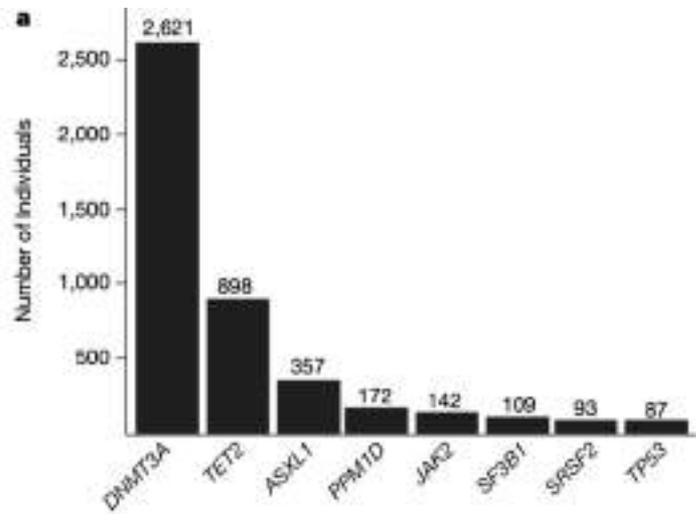
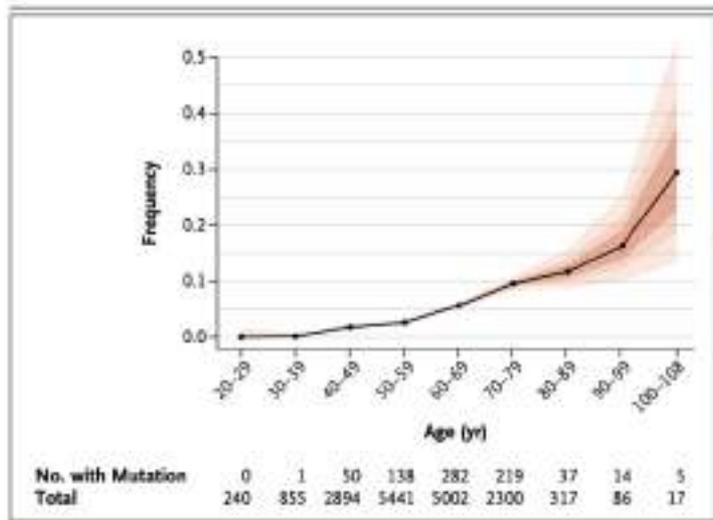


CHIP WHO 2022

- Acquired somatic mutation in a gene associated with myeloid neoplasms
- Variant allele fraction (VAF) $\geq 2\%$
- Absence of a diagnosis of hematologic malignancy

Criteria	MI	CHIP	CCUS
Unexplained cytopenia*	Yes or No	No	Yes, ≥ 4 months
and Mutations	Any somatic mutation(s) in hematopoietic cells	Mutation(s) in myeloid neoplasm driver gene(s) VAF $\geq 2\%$	Mutation(s) in myeloid neoplasm driver gene(s) VAF $\geq 2\%$ **
and/or Cytogenetics	Acquired clonal chromosomal abnormality in hematopoietic cells	Acquired clonal chromosomal abnormality in myeloid cells	Acquired clonal cytogenetic abnormality in hematopoietic cells**
and Other features	No current or prior hematologic malignancy Excluded from CHIP or CCUS due to VAF $< 2\%$ or prior history of hematologic malignancy	No current or prior hematologic malignancy	No current or prior hematologic malignancy

CHIP



L'invecchiamento comporta un aumento del **danno genomico** e della **frequenza di mutazioni somatiche**, favorendo l'insorgenza della CHIP.

Prevalenza per fascia di età

Con **VAF ≥ 2%**, la CHIP è presente in:

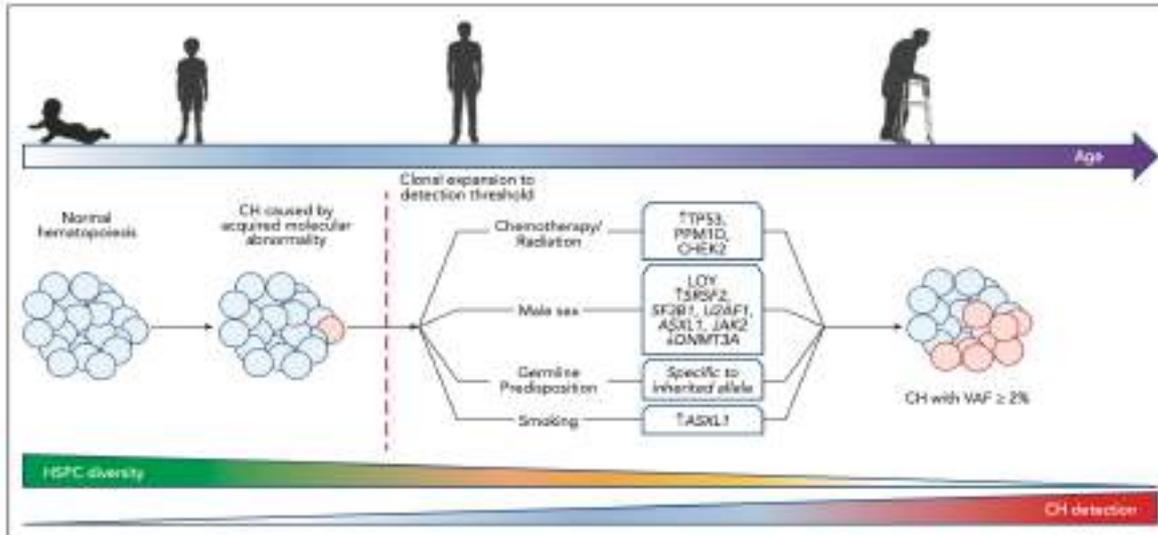
- **>10% degli individui ≥ 70 anni**
- **~1% degli individui < 50 anni**

Sesso

La prevalenza è **simile tra uomini e donne**, ma:

- **Età mediana di diagnosi: 61 anni per le donne, 62 per gli uomini**

Evoluzione Clonale e Implicazioni per il Follow-up del Paziente



- Le anomalie molecolari alla base della CH possono essere acquisite precocemente nella vita
- La rilevazione della CH è rara sotto i 50 anni
- La frequenza aumenta con l'età e la perdita della diversità delle HSPC
- Fattori ambientali e individuali favoriscono genotipi clonali specifici:
 - Sesso maschile
 - Predisposizione genitoriale ereditaria
 - Infiammazione sistemica
 - Esposizione a chemioterapia o radioterapia
 - Fumo di sigaretta

Evoluzione Clonale e Implicazioni per il Follow-up del Paziente

CHRS

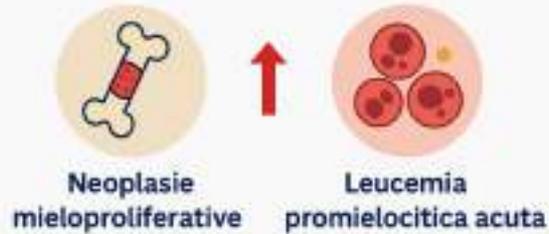
Prognostic Variable	0.5	1	1.5	2	2.5
Single <i>DNMT3A</i>	Present	Absent			
High-risk mutation		Absent			Present
Mutation number		1		≥2	
Variant allele fraction		<0.2		≥0.2	
Red cell distribution width		<15			≥15
Mean corpuscular volume		<100			≥100
Cytopenia		CHIP		CCUS	
Age (yr)		<65		≥65	

CHIP, CCUS e M-mCA aumentano il rischio di trasformazione maligna.

Rischio assoluto basso: ~0.5–1% per anno.

CHRS: Stratificazione in rischio basso, intermedio e alto.

CHIP e rischio trombotico: un nuovo paradigma interpretativo



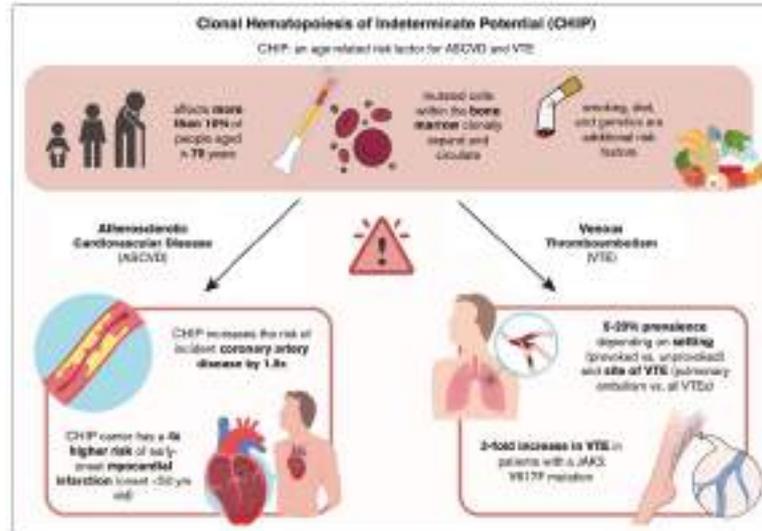
Due modelli emblematici di neoplasie ematologiche in cui la **trombosi** non è solo una complicanza, ma spesso l'evento che ne segna l'esordio clinico



Alterazioni clonali pre-neoplastiche, come la CHIP, possono predisporre a eventi trombotici indipendentemente da una neoplasia mieloide conclamata.

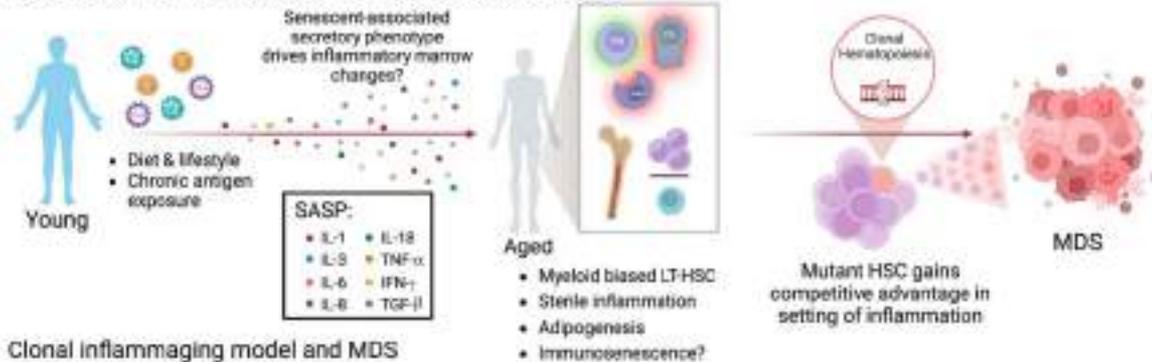
Ruolo di CHIP nelle trombosi

1. CHIP accompagna l'invecchiamento e non ha un'associazione causale con le malattie cardiovascolari, né arteriose né venose (come la trombosi venosa).
2. CHIP causa malattie cardiovascolari, incluse sia le forme arteriose (come infarto e ictus) che le forme venose (come trombosi venosa profonda ed embolia polmonare).

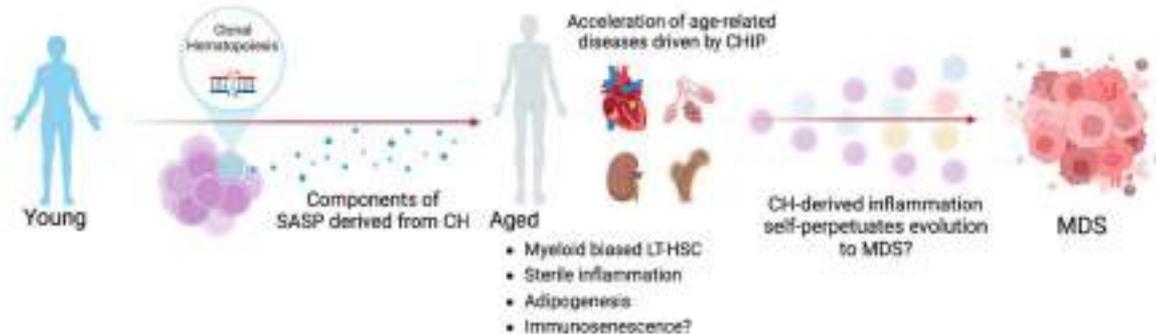


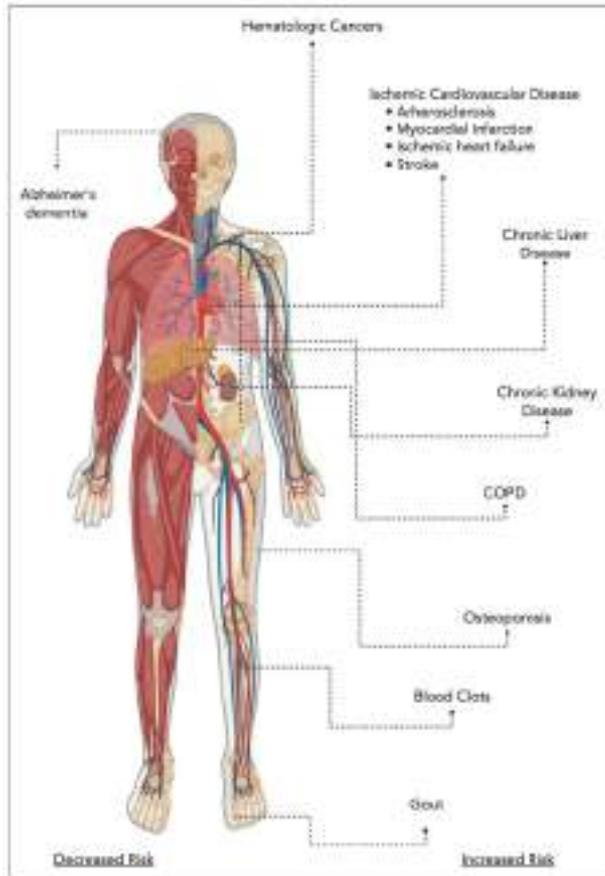
Patogenesi dell'inflammaging

A Pre-clonal inflammaging model driving MDS pathogenesis



B Clonal inflammaging model and MDS





CH: Una Condizione Multisistemica

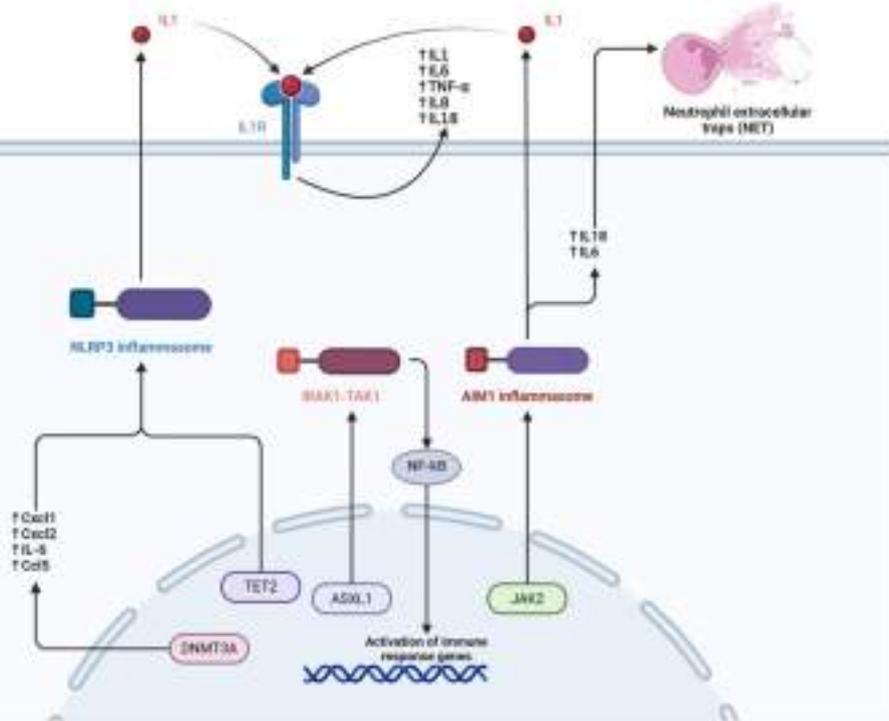
- Aumenta il rischio di **tumori ematologici**
- Coinvolge **cuore, fegato, reni, polmoni, ossa e SNC**
- Favorisce **trombosi e infiammazione cronica**
- Associata a **malattie cardiovascolari, renali, epatiche e neurologiche**
- **Possibile effetto protettivo** verso l'Alzheimer
- La **diagnosi precoce** può diventare un **nuovo strumento predittivo**

Meccanismi biologici della trombosi nella CHIP

DNMT3A

DNMT3A

- Codifica un enzima metiltransferasi coinvolto nella regolazione epigenetica attraverso la metilazione del DNA
- Metilazione de novo della citosina (C) in metilcitosina (mC), con conseguente silenziamento genico
- *Loss-of-function* in *DNMT3A* favoriscono l'autorinnovamento delle cellule staminali ematopoietiche (HSC)
- Le HSC mutate per *DNMT3A* sono associate a uno **stato infiammatorio**, e l'infiammazione stessa favorisce l'espansione clonale di queste cellule DNMT3A-mutate



Meccanismi biologici della trombosi nella CHIP

DNMT3A

Effetti delle mutazioni DNMT3A:

Aumento dell'infiammazione sistemica

- ↑ IL-1 β , IL-6, IL-8
- ↑ Inflammasoma NLRP3
- ↑ CCL3, CCL4
- ↑ Resistina

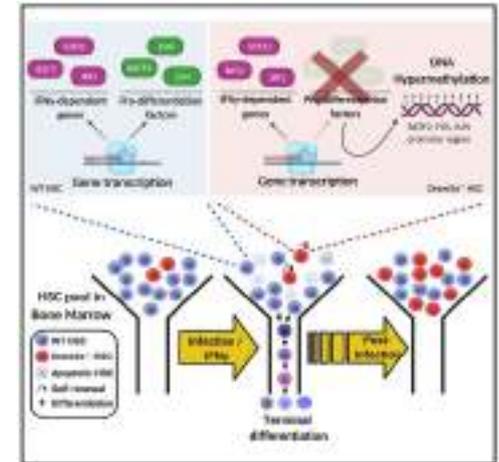
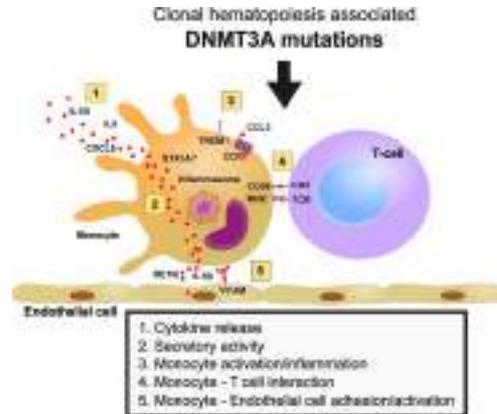
Alterazione dell'immunità adattativa

- ↑ Geni della superfamiglia delle immunoglobuline (es. CD58)
- ↑ Recettore T α
- ↑ Interazioni monocita-T cell

Polarizzazione infiammatoria dei linfociti T
(Osservata nei pazienti TAVI con CHIP-DNMT3A)

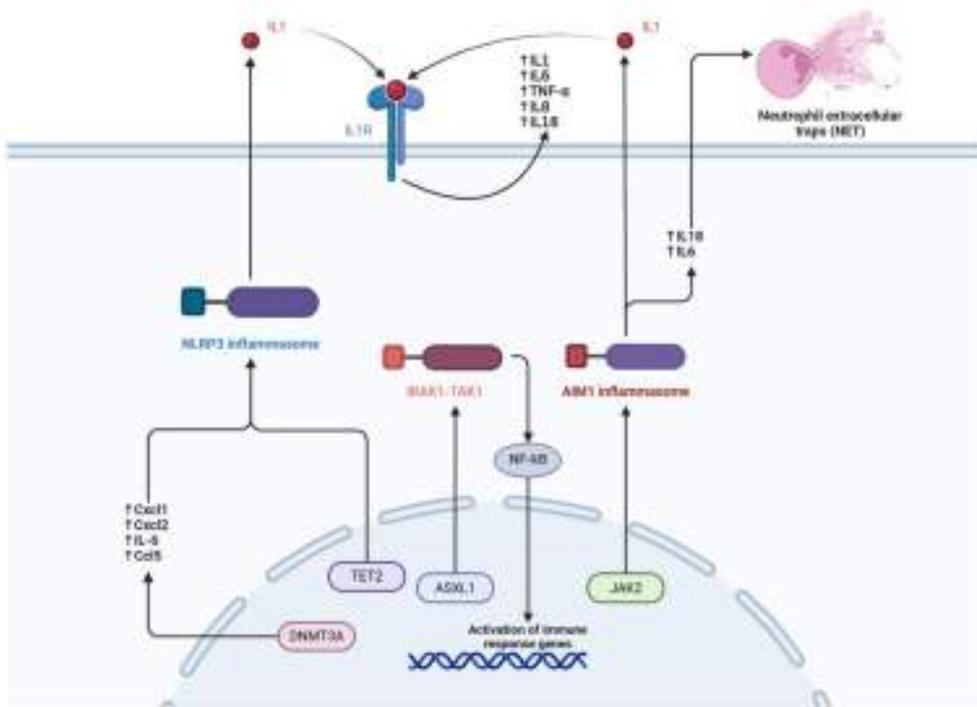
Espansione clonale mediata da infezioni croniche

- Via segnalazione IFN γ
- Rinforza la selezione e l'espansione di HSC mutate



Meccanismi biologici della trombosi nella CHIP

TET2



TET2

- Codifica un enzima metiltransferasi coinvolto nella regolazione epigenetica attraverso la metilazione del DNA
- Enzima coinvolto nella demetilazione attiva del DNA: converte mC (metilcitosina) in 5-hmC (5-idrossimetilcitosina).
- Promuove attivazione genica e differenziamento cellulare.
- Loss-of-function di TET2, portano a espansione clonale delle HSC.

Meccanismi biologici della trombosi nella CHIP

TET2

Effetti delle mutazioni TET2

Attivazione dell'inflammasoma NLRP3

- ↑ IL-1 β → attiva monociti/macrofagi pro-infiammatori
- Promuove autorinnovamento delle HSC mutate TET2

Espansione di placche aterosclerotiche

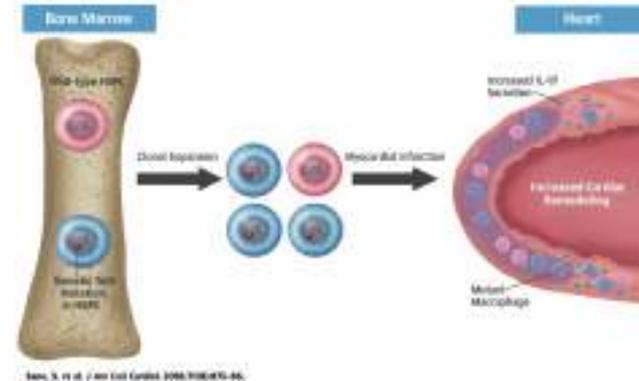
- ↑ IL-1 β → ↑ P-selectina → adesione endoteliale → Aterogenesi precoce

Altri marker infiammatori aumentati

- ↑ IL-6: TET2 normalmente la sopprime → infiammazione cronica
- ↑ IL-8: favorisce interazioni CXCL-CXCR2 a livello dell'intima arteriosa

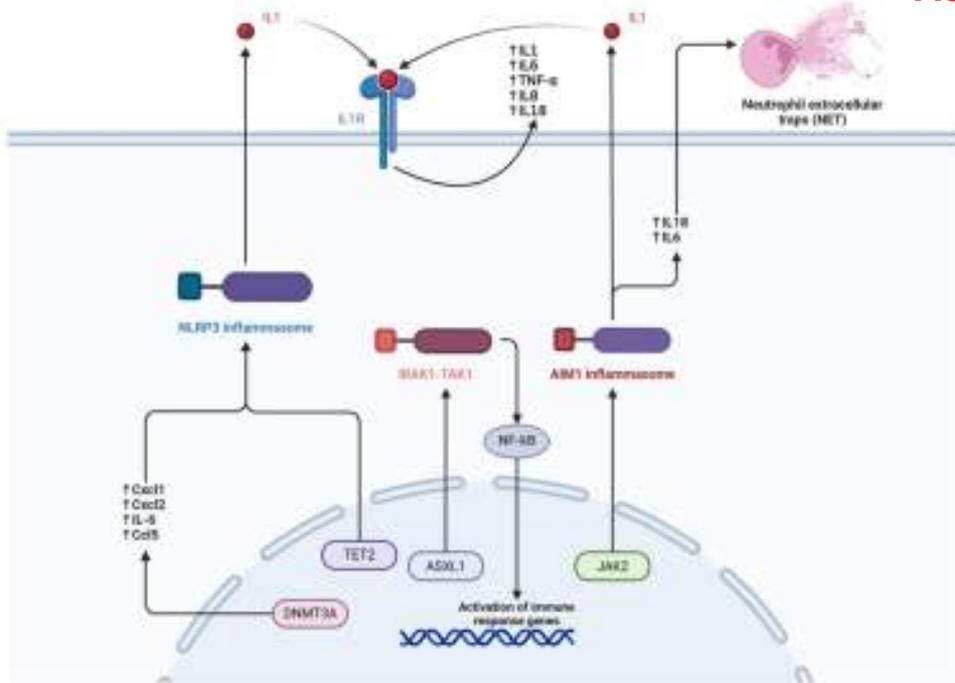
Danni cellulari associati

- ↑ ROS (specie reattive dell'ossigeno)
- Disfunzione mitocondriale
- Rottura dei lisosomi
- Stress del reticolo endoplasmatico



Meccanismi biologici della trombosi nella CHIP

ASXL1



ASXL1

Il gene ASXL1 svolge un ruolo fondamentale nella regolazione epigenetica dell'espressione genica, in particolare nella modulazione della struttura della cromatina.

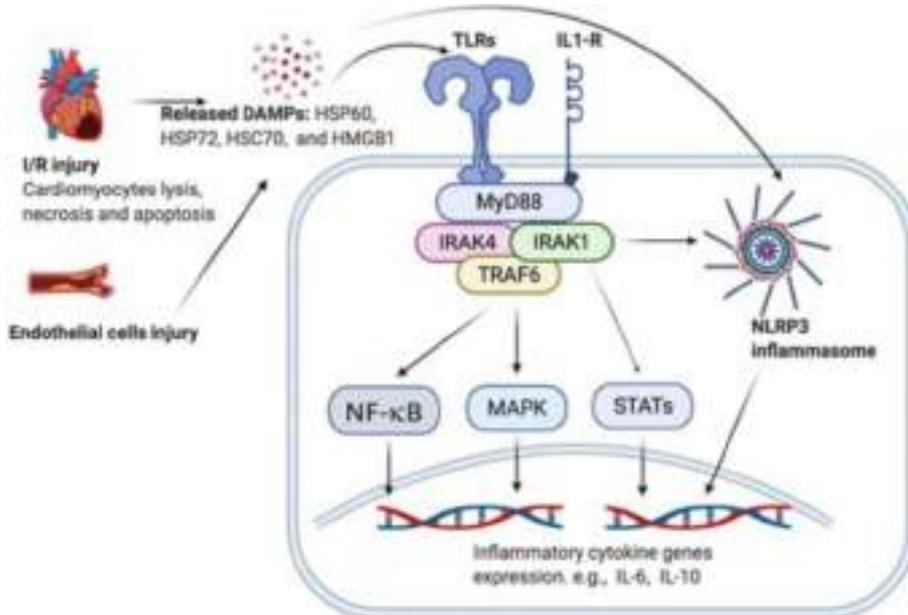
ASXL1 fa parte di complessi regolatori come il PRC2 (Polycomb Repressive Complex 2) e interagisce con:

- EZH2 per la metilazione della lisina 27 sull'istone H3 (H3K27me3), un segno di repressione genica.
- BRCA1-Associated Protein 1 (BAP1), un deubiquitinasi coinvolto nella rimozione dell'ubiquitina da H2A.

Attraverso questi meccanismi, ASXL1 contribuisce al mantenimento dell'identità cellulare e al controllo del ciclo cellulare.

Meccanismi biologici della trombosi nella CHIP

ASXL1



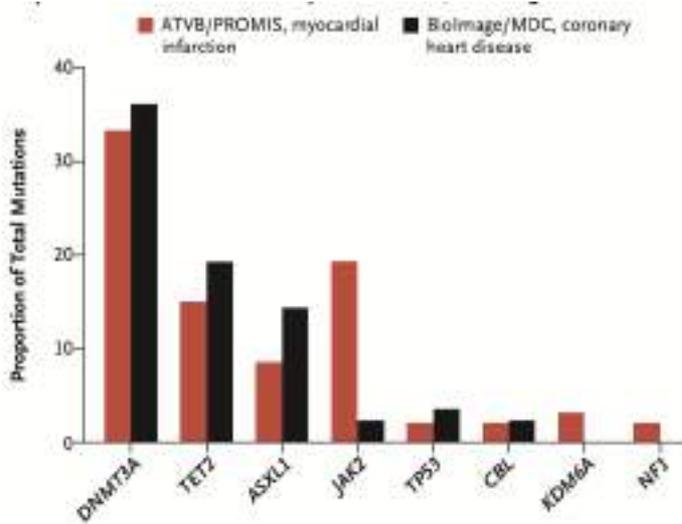
ASXL1

Mutazioni troncate di ASXL1 (ASXL1-MT) →
→ Perdita inibizione asse IRAK1–TAK1 →
→ Attivazione NF-κB →
→ Infiammazione sistemica e immunità innata attivata

Conseguenze cliniche:
→ Promozione di aterosclerosi accelerata
Evidenze negli esseri umani:
→ Mutazioni ASXL1 associate a stati pro-infiammatori (es. fumo, HIV)
→ Supporto a un ruolo causale nella patogenesi infiammatoria

**CHIP e rischio trombotico in assenza di
neoplasia ematologica: evidenze cliniche**

CHIP e Rischio Cardiovascolare

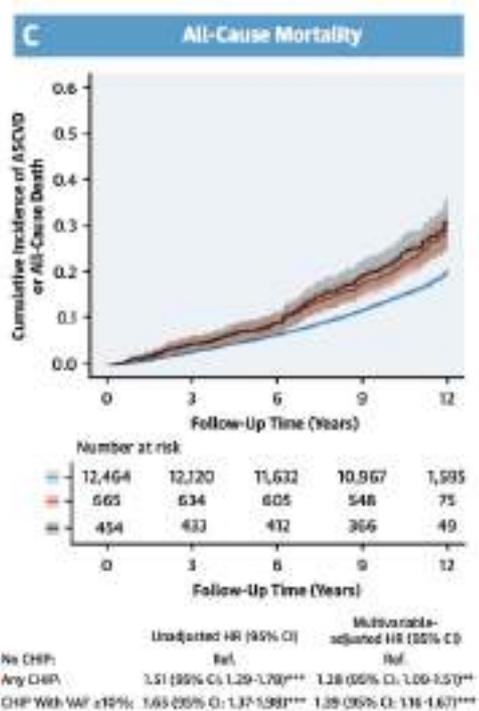
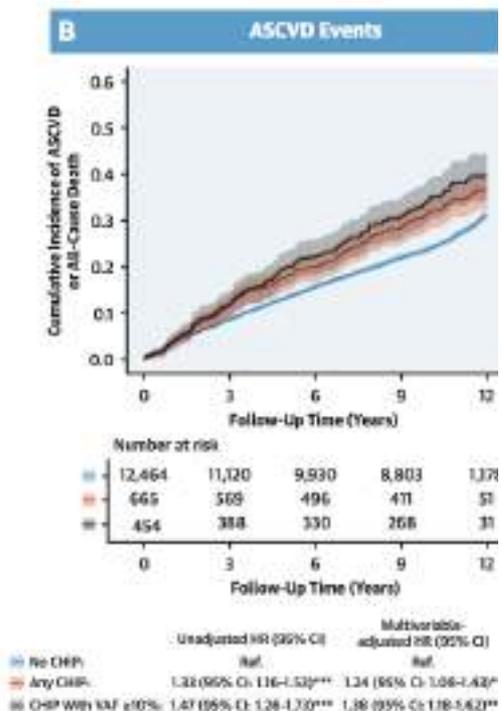
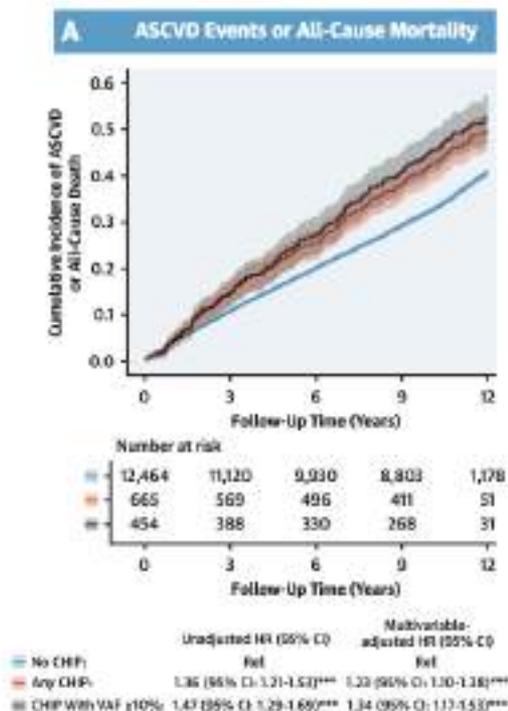


In due studi prospettici, i portatori di CHIP avevano un **rischio di cardiopatia coronarica 1,9 volte superiore** rispetto ai non portatori (IC 95%: 1,4–2,7).

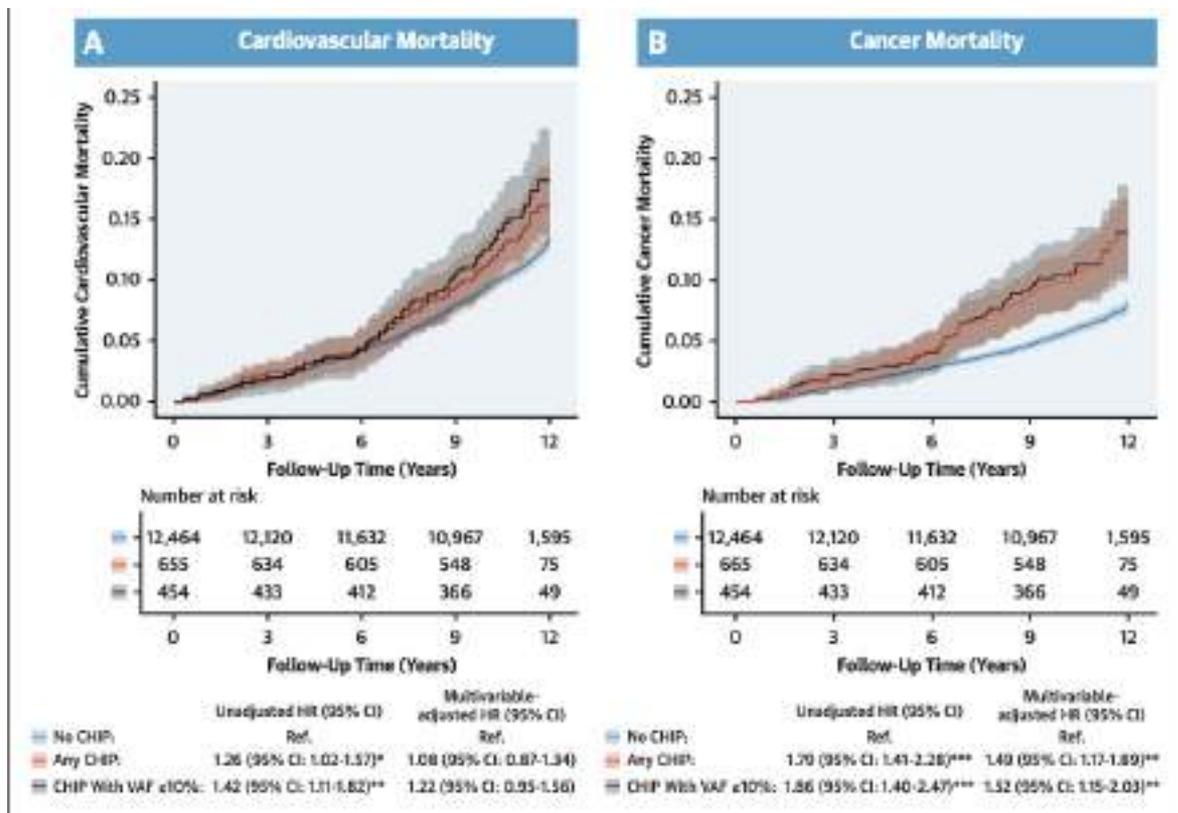
In due studi retrospettivi su **infarto miocardico precoce**, i portatori di CHIP avevano un **rischio di infarto 4 volte superiore** (IC 95%: 2,4–6,7).

Le mutazioni in **DNMT3A, TET2, ASXL1 e JAK2** erano **singolarmente associate** alla cardiopatia coronarica.

CHIP e rischio cardiovascolare: evidenze prognostiche nella popolazione con ASCVD



CHIP e rischio cardiovascolare: evidenze prognostiche nella popolazione con ASCVD



CHIP e Rischio Cardiovascolare

Studi su **anziani senza storia di patologie cardiovascolari** :
→ Rischio di CAD **aumentato di 1,9 volte** nei soggetti con CHIP.

Studi su **giovani con infarto miocardico precoce (MI)**:
→ Prevalenza di CHIP **4 volte superiore** rispetto ai controlli coetanei.

CHIP rappresenta un **fattore di rischio** per CVD: → Il rischio associato è **pari o superiore** a molti fattori di rischio tradizionali.

Risk factor	HR (95% CI)
Age 50–59 years	2.20 (1.32–3.69)
Age 60–69 years	2.41 (1.44–4.02)
Age ≥70 years	6.27 (3.77–10.42)
Female sex	0.68 (0.50–0.93)
Type 2 diabetes mellitus	2.18 (1.62–2.94)
Former or current smoker	1.40 (1.04–1.90)
Hypertension stage II–IV	1.20 (0.89–1.62)
Total cholesterol level >200 mg/dl	1.40 (1.04–1.88)
HDL-cholesterol level <35 mg/dl	1.46 (0.98–2.18)
HDL-cholesterol level >60 mg/dl	0.77 (0.52–1.13)
Presence of CHIP	1.82 (1.15–2.89)

Il rischio di tromboembolismo venoso associato a CHIP varia con l'età: dati dallo studio ARIC

Questo studio ha analizzato l'associazione tra la CHIP e l'insorgenza di tromboembolismo venoso (VTE), valutando se tale rischio vari in base all'età o al gene driver della CHIP. Lo studio è stato condotto su coorti prospettiche all'interno del progetto ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities)

	Cohort V2 (n = 10,765)	Cohort V5 (n = 3,980)
Median age	57.3 yrs	75.7 yrs
At least 1 CHIP	1,081 (10%)	985 (24.7%)
>1 CHIP	191 (1.7%)	195 (4.9%)

VTE number (%)	Cohort V2	Cohort V5
CHIP	12 (1.1%)	44 (4.5%)
Non-CHIP	116 (1.2%)	96 (3.2%)
HR (95% CI)	0.86 (95% CI 0.47-1.56)	1.45 (95% CI 1.0-2.1)

Nel gruppo con età media di 75,7 anni, solo la mutazione del gene TET2 è risultata significativamente associata a un aumento del rischio di tromboembolismo venoso, con un hazard ratio di 2,21 (IC 95%: 1,25-3,91; p = 0,007).

Al contrario, le mutazioni nei geni DNMT3A e ASXL1 non hanno mostrato un'associazione statisticamente significativa con il rischio trombotico.

CHIP come possibile nuovo fattore di rischio per l'embolia polmonare idiopatica

Studio retrospettivo monocentrico su 61 pazienti con **embolia polmonare idiopatica** (uPE) < 65 anni (esclusa trombofilia genetica e funzionale, escluse le mutazioni driver delle neoplasie mieloproliferative, esclusi i pazienti con fattori di rischio cardiovascolari o pregressi eventi trombotici)

Sequenziamento mirato su 5 geni CHIP: DNMT3A, TET2, ASXL1, TP53, SF3B1

Age	Sex	PE location	DVT	Mutated gene	VAF(%)
58	M	Segmental bilateral	Proximal	ASXL1	3,2
57	M	Segmental bilateral	No	DNMT3A	3,3
65	M	Proximal bilateral	No	DNMT3A	26
				TET2	26
68	M	Proximal bilateral	Proximal	DNMT3A	7,8
47	M	Proximal bilateral	No	DNMT3A	5
58	M	Proximal bilateral	Proximal	ASXL1	1,4
57	F	Proximal bilateral	No	DNMT3A	5,5
				DNMT3A	3,5
				DNMT3A	5,2
				DNMT3A	3,4
				DNMT3A	5,6
61	M	Proximal bilateral	No	DNMT3A	12,3
				DNMT3A	5,2
69	F	Proximal bilateral	Proximal	DNMT3A	5,8
				DNMT3A	11,4
63	M	Segmental bilateral	No	DNMT3A	3,5
54	M	Proximal bilateral	Proximal	ASXL1	12
65	M	Segmental bilateral	No	DNMT3A	26,1

- Tutti i pazienti erano senza citopenie e segni di malattia ematologica
- I geni mutati più frequenti: **DNMT3A (15)**, **ASXL1 (3)**, **TET2 (1)**
- 20% (VAF $\geq 1\%$)
- 10% (VAF $\geq 2\%$) $\rightarrow \approx$ il doppio della prevalenza attesa
- **Su 61 pazienti senza fattori di rischio, mutazioni somatiche di ematopoiesi clonale sono state riscontrate in 12 pazienti (20%)**
- **L'ematopoiesi clonale di significato indeterminato (CHIP) potrebbe rappresentare un nuovo fattore di rischio per l'embolia polmonare non provocata**

CHIP e rischio di trombosi venosa ricorrente

Studio caso-controllo su **107 pazienti con VTE ricorrente** vs **127 controlli**

CHIP rilevata nel 10,3% dei casi vs **3,9%** dei controlli

→ OR = 2,74 (IC 95%: 0,95–9,16)

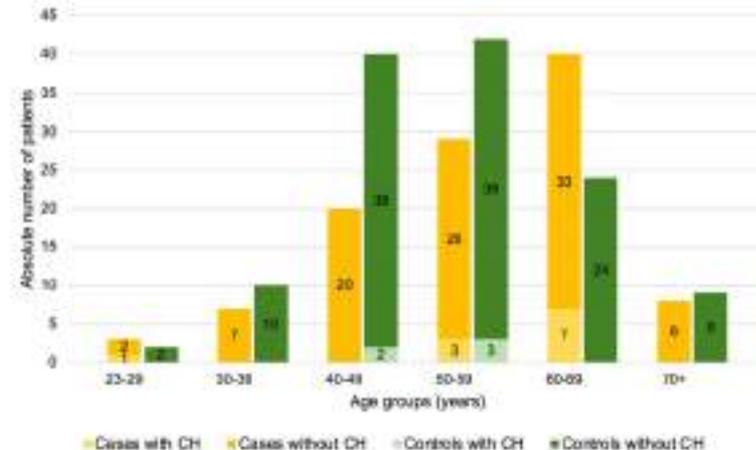
Associazione **significativa nei pazienti senza trombofilia**

→ OR = 4,58 (IC 95%: 1,48–15,99)

Mutazioni più comuni: **JAK2 (41%), DNMT3A, TET2, ASXL1**

I portatori di CHIP mostravano **conte piastriniche più alte**

Nessuna differenza in fibrinogeno, sP-selectina, D-dimero, hsCRP



La **CHIP non è solo una condizione legata all'età**, ma appare **più frequente nei pazienti con VTE**, anche nei soggetti più giovani, suggerendo che possa essere **un fattore di rischio indipendente**, non spiegabile solo dall'invecchiamento.

CHIP e trombosi splancnica idiopatica: un nuovo sottogruppo a rischio?

code#	2	3	7	11	13	21	23	30	33	217	236	238	297	359	343
JAK2				■	■		■					■			
ZRSR2	■	■													
CSF3R			■						■					■	
TET2													■		
CBL														■	
ASXL1														■	
DNMT3A					■					■		■			
CEBPA															
EZH2															■
RUNX1															■

Studio su **15 pazienti con SVT idiopatica** (senza cirrosi, neoplasie, né MPN)

CHIP rilevata nel 46% dei casi (cut-off VAF $\geq 2\%$)

Geni mutati:

- **DNMT3A**: 3 pazienti (frameshift + missense)
- **JAK2 V617F**: 3 pazienti (20%) → possibile pre-fase MPN
- **EZH2, ZRSR2, TET2, ASXL1**: mutazioni isolate

**Ruolo della CHIP nella
trombosi associate a
neoplasie mieloidi**

Trombosi nelle MDS

Fattori Biologici e della Malattia

Overlap MDS/MPN: trombocitosi e attivazione piastrinica

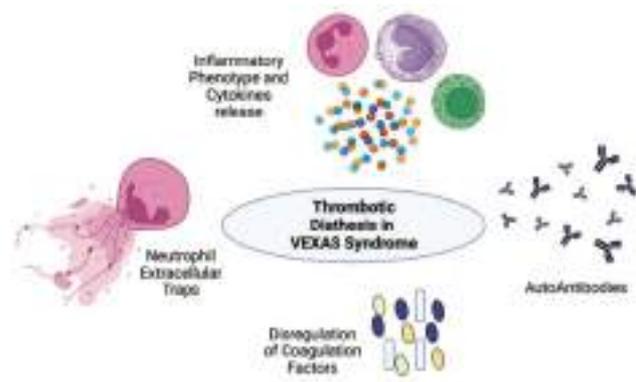
Sindrome **VEXAS**: infiammazione sistemica, NETs, lupus anticoagulant positivo

Terapia

- **Lenalidomide ± ESA**: ↑ rischio TE (fino al 17%)
- **Talidomide + Darbepoetina**: rischio trombotico elevato

Fattori Clinici/Iatrogeni

- **CVC** (catetere venoso centrale)
- **Comorbidità** (CV, autoimmuni, diabete, trombofilia)
- **Precedente VTE** → ↑ rischio TE precoce
- **Ospedalizzazione**
- **Infezioni**



MDS: 0.5%–17% (più alta in VEXAS o MDS/MPN)

Trombosi nelle LAM

Fattori Biologici e della Malattia

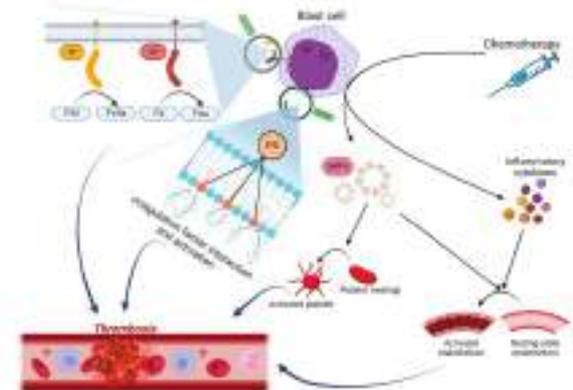
- Blasti leucemici: espressione di **TF (Tissue Factor)**, **CP (cancer procoagulant)**, esposizione anomala di **PS (fosfatidil serina)**
- Rilascio di **microparticelle (MP)**, **DNA libero**, **citochine pro-infiammatorie**
- IDH1-2 Mutations

Terapia

- Chemioterapia
- **Gemtuzumab ozogamicin**: tossicità vascolare

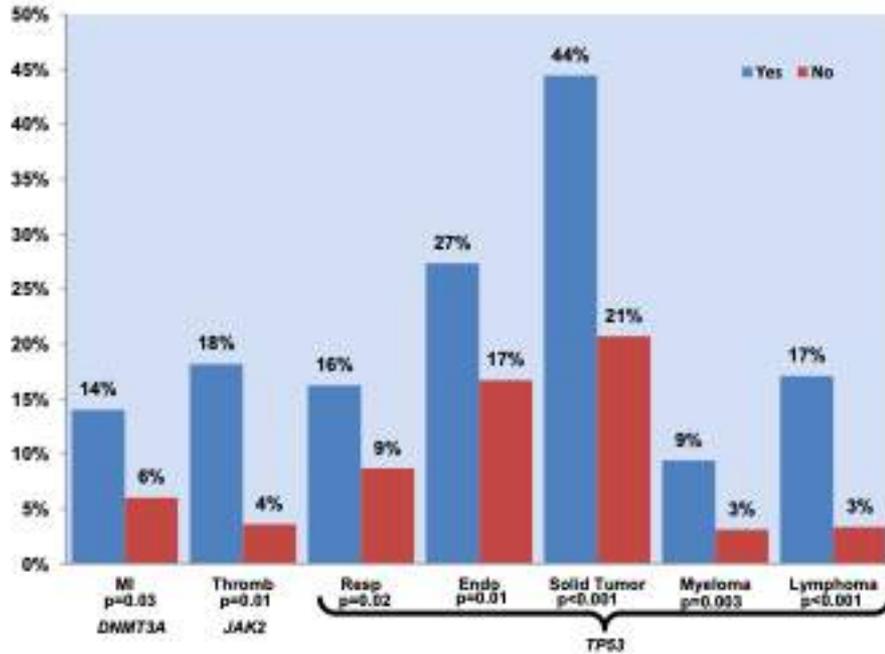
Fattori Clinici/Iatrogeni

- CVC** (catetere venoso centrale)
- Comorbidità** (CV, autoimmuni, diabete, trombofilia)
- Precedente VTE** → ↑ rischio TE precoce
- Ospedalizzazione**
- Infezioni**



AML: 14.6% (12.3% VTE, 2.3% ATE)

MDS



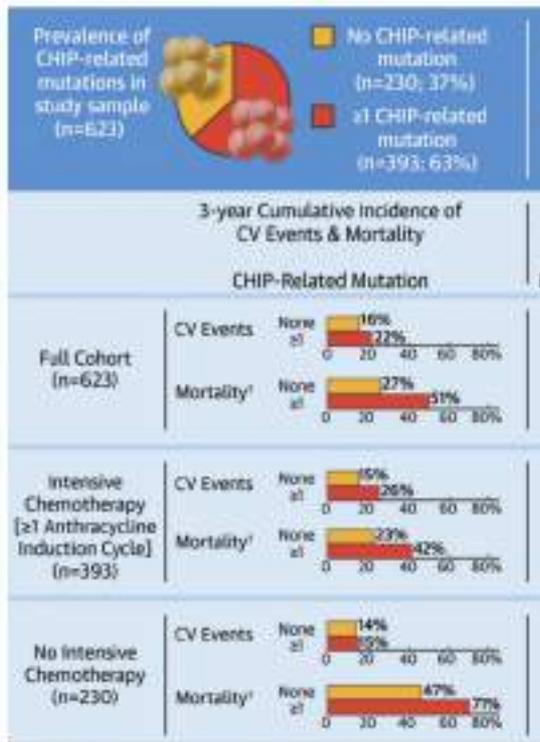
CHIP e comorbidità nei pazienti con MDS

- 566 pazienti con MDS (MD Anderson, 2013–2016)
- **Mutazioni CHIP:** *TET2*, *ASXL1*, *DNMT3A*, *JAK2*, *TP53*

Risultati principali:

- Mutazioni in *DNMT3A* e *JAK2* associate rispettivamente a:
 - ↑ rischio di infarto miocardico (OR 2,62; $p=0,03$)
 - ↑ rischio di malattia veno-occlusiva (OR 6,48; $p=0,02$)
- *TP53*: associato a pregressa neoplasia e comorbidità endocrine e respiratorie
- *TET2*: **nessuna associazione significativa** con comorbidità
- Pazienti con CHIP avevano più frequentemente punteggi ACE-27 elevati (comorbidità gravi)

LAM



623 Pazienti con LAM

I pazienti con ≥ 1 mutazione CHIP presentano una maggiore incidenza di CVEs (22%) e mortalità (51%) rispetto a quelli senza mutazioni (16% e 27%, rispettivamente).

Questa differenza è particolarmente marcata nei pazienti sottoposti a chemioterapia intensiva (n=393), dove la presenza di mutazioni CHIP si associa a un aumento del rischio di CVEs (26% vs 15%) e di mortalità (42% vs 23%).

LAM

The Influence of Cardiovascular Comorbidities in Adverse-Risk Acute Myeloid Leukemia

Alsten Jones¹, Angelica Johnson², Keri Maher, DO³

¹ Southern Illinois University School of Medicine, Carbondale, IL

² Virginia Commonwealth University School of Medicine, Richmond, VA

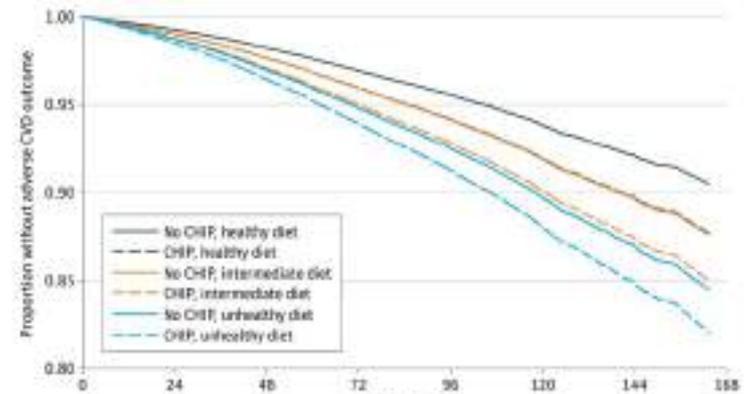
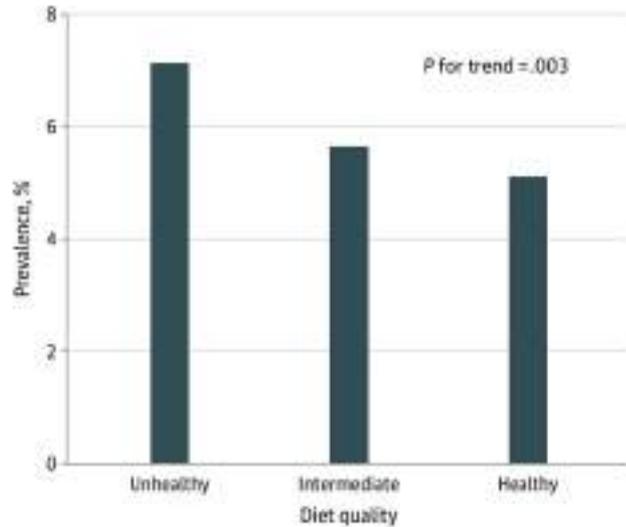
³ Massey Cancer Center, Virginia Commonwealth University, Tucson, AZ

Uno studio retrospettivo su 267 pazienti con AML ad alto rischio (ELN 2022) ha valutato l'impatto della malattia cardiovascolare preesistente e delle mutazioni CHIP epigenetiche (DNMT3A, TET2, ASXL1) sulla sopravvivenza.

- I pazienti con CVD nota al momento della diagnosi avevano una sopravvivenza mediana dimezzata (178 vs 302 giorni, $p = 0.03$).
- Anche una frazione di eiezione $<55\%$ era associata a esiti peggiori.
- Le mutazioni **CHIP** erano presenti nel 47,3% dei pazienti, ma non si associavano a prognosi peggiore né alla CVD.

Prevenzione e gestione del rischio trombotico

Dieta e rischio cardiovascolare in presenza di CHIP



No. at risk	Follow-up, mo								
	0	24	48	72	96	120	144	155	
No CHIP, healthy diet	1120	1100	1070	1026	2996	2125	258	3	
CHIP, healthy diet	168	166	161	160	158	113	14	1	
No CHIP, intermediate diet	38375	36010	35902	34872	34231	25022	2751	41	
CHIP, intermediate diet	2177	2153	2104	2037	1971	1380	131	5	
No CHIP, unhealthy diet	2109	2074	2031	1980	1927	1442	187	5	
CHIP, unhealthy diet	162	158	150	149	143	98	7	1	

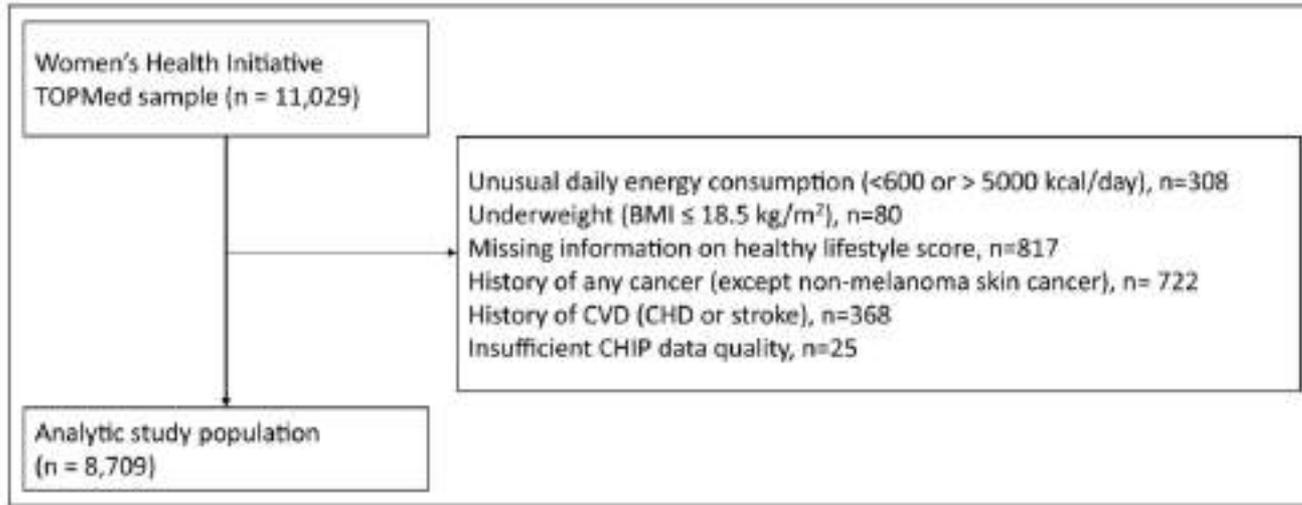
Studio su >170.000 individui (UK Biobank): qualità della dieta valutata con punteggi AHEI e Mediterranean Diet Score.

Migliore qualità della dieta associata a:

- ↓ **prevalenza di CHIP** (soprattutto mutazioni DNMT3A)
- ↓ **rischio di eventi cardiovascolari (MACE)** nei portatori di CHIP

Effetto particolarmente evidente nei soggetti con mutazioni a più alto rischio infiammatorio ⁸Bhattacharya R, et al JAMA Cardiol. 2021 Sep 1;6(9):1069-1077.

Stile di vita sano e CHIP: evidenze dal Women's Health Initiative



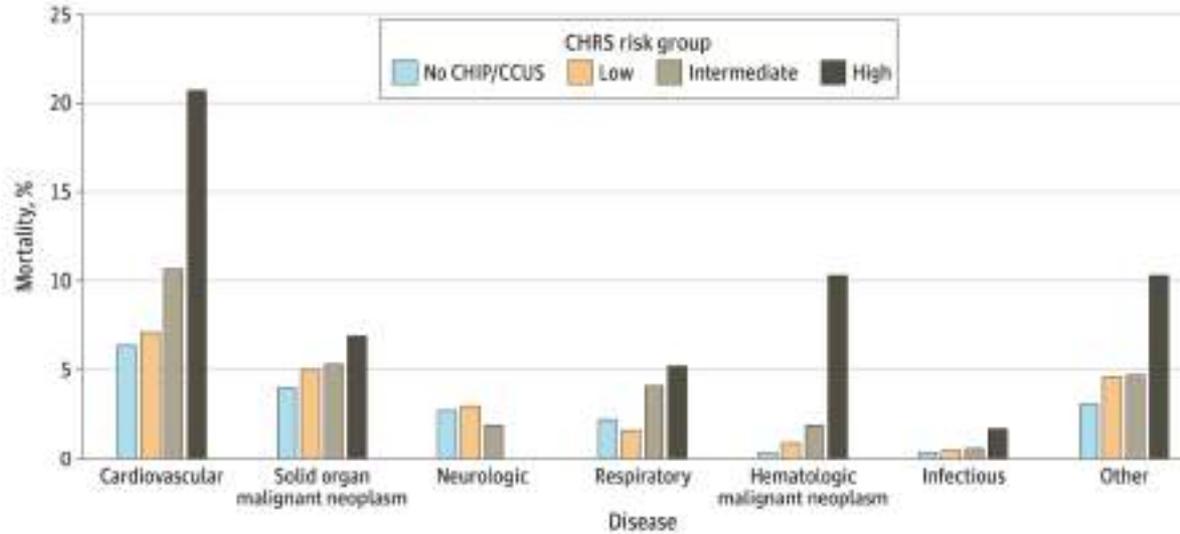
Studio su 26.000 donne post-menopausa (WHI): analisi genomica e dati su dieta, attività fisica, BMI, fumo e alcol.

Uno **stile di vita più sano** è associato a:

- ↓ **prevalenza di CHIP globale**
- ↓ **rischio di CHIP con mutazioni ad alto rischio cardiovascolare** (es. TET2, DNMT3A)



CHRS e rischio cardiovascolare



CHRS e rischio cardiovascolare: prevenzione primaria

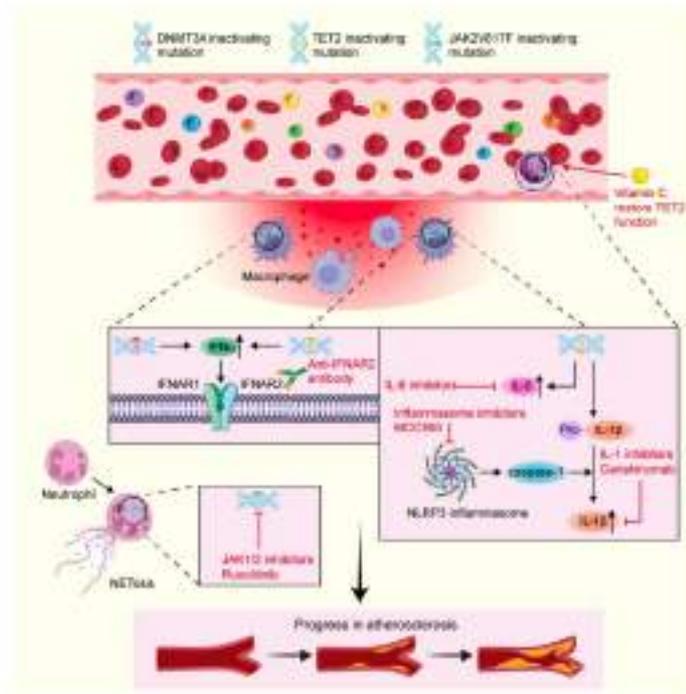
Il **CHRS (Clonal Hematopoiesis Risk Score)** predice sia la trasformazione neoplastica che il rischio di **eventi trombotici arteriosi**, con un rischio fino a **8 volte maggiore** nei soggetti ad alto rischio.

Sebbene l'aspirina rappresenti un pilastro nella prevenzione secondaria dell'aterosclerosi (ASCVD), **non ha dimostrato efficacia nella prevenzione primaria**, nemmeno nei portatori di mutazioni CHIP.

Nella **sub-analisi dello studio ASPREE**, condotta su 19.144 anziani sani:

- Il **CHIP con VAF $\geq 10\%$** è risultato associato a **maggiore mortalità totale**.
- L'**aspirina 100 mg/die non ha ridotto** gli eventi cardiovascolari nei portatori di CHIP.

Terapie anti-infiammatorie nella riduzione del rischio trombotico associato a CHIP



Canakinumab nei pazienti con CHIP TET2-mutato: evidenza da CANTOS

JAMA Cardiology

RCT: TET2-Driven Clonal Hematopoiesis and Response to Canakinumab

POPULATION

2927 Men, 996 Women



Patients with prior myocardial infarction and high-sensitivity C-reactive protein level >0.20 mg/dL

Mean age, 61.9 y

SETTINGS / LOCATIONS



>1000 Sites in 39 countries worldwide

INTERVENTION

3923 Patients randomized

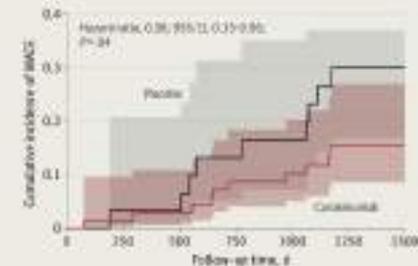


1289 Placebo Group
Placebo, subcutaneously every 3 mo

2634 Canakinumab Group
Canakinumab (50 mg, 150 mg, or 300 mg) subcutaneously every 3 mo

FINDINGS

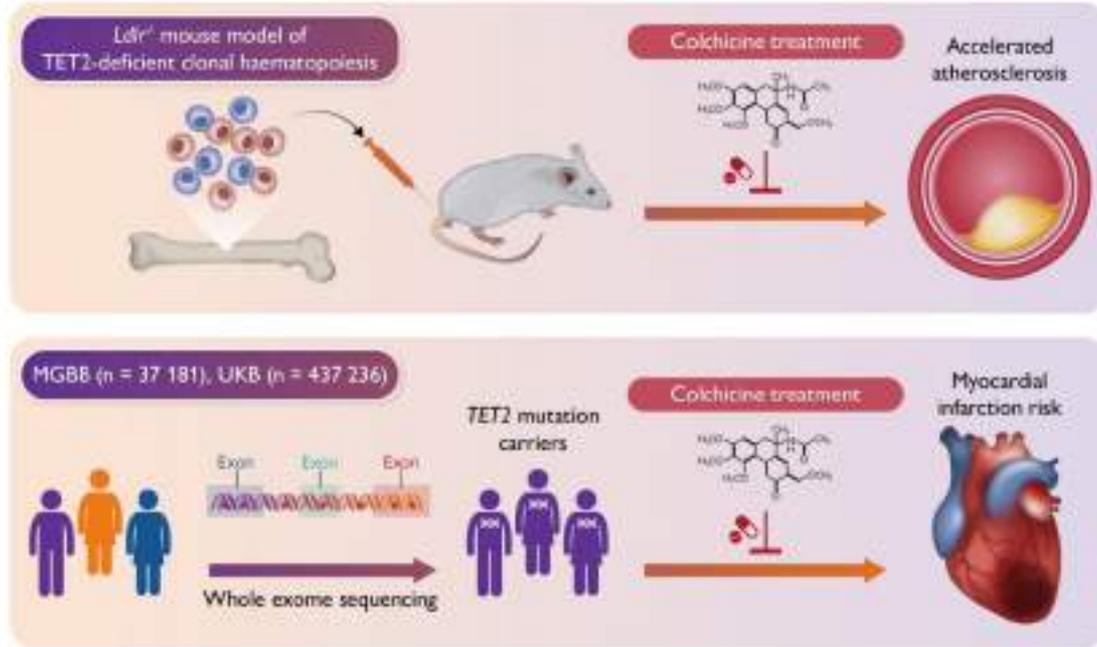
Among patients with clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP) due to somatic variants in TET2, there was a significant difference in MACE between the placebo and canakinumab group.



Svensson EC, Mader A, Campbell CD, et al. TET2-driven clonal hematopoiesis and response to canakinumab: an exploratory analysis of the CANTOS randomized clinical trial. Published online April 6, 2022. doi:10.1001/jamacardio.2022.0386

© 2022

Effetto protettivo della colchicina in presenza di TET2 mutato



Terapia Emergenti

Agent	Trial registration	Study populations	Phase	Cardiovascular outcome?	Mechanism of action
Behcetast	ISRCTN 10520571	CHIP, CAD, and CRP of ≥ 2 mg/L	1	No	NLRP3 inflammasome inhibitor
Genskinumab	NCT 05641831	CCUS with VAF of $\geq 10\%$	2	Yes, as secondary end point	IL-1 β blockade
Enasidenib	NCT 05102370	IDH2-mutated CCUS	1	No	IDH2 inhibitor
Ivosidenib	NCT05030441	IDH1-mutant CCUS	2	No	IDH1 inhibitor
Curcumin	NCT 06063486	CCUS, low-risk MDS and MPN	2	No	Pleiotropic
IV ascorbic acid	NCT 03418038	TET2-mutated CCUS	2	No	TET2 cofactor
Oral ascorbic acid	NCT 03682029	CCUS, low-risk MDS and MPN	2	No	TET2 cofactor
Statins	NCT 05483010	CCUS, low-risk MDS	2	No	Pleiotropic

Conclusioni

- La CHIP è una condizione genetica frequente con implicazioni cliniche rilevanti
- Può contribuire al rischio trombotico anche in assenza di neoplasie evidenti
- I diversi geni mutati (DNMT3A, TET2, ASXL1) influenzano il profilo infiammatorio e cardiovascolare
- La CHIP rappresenta un nuovo marcatore di vulnerabilità sistemica
- Il riconoscimento precoce può guidare strategie di follow-up e prevenzione personalizzate