



# Hematopoyesis clonal en el riesgo cardiovascular: Enfoque en los mecanismos inflamatorios

Comentado por: **Javier Chaves Martinez**

**Referencia completa:** Sinnadurai S, Honigberg MC, Meijers WC, Merkus D, Niroula A, Sharma HS, Jankowski P, Van Der Spek PJ, de Boer RA, Manintveld OC, Kaminski KA. Clonal Hematopoiesis in Cardiovascular Risk: Focus on Inflammatory Mechanisms. *J Clin Med.* 2026 Mar 20;15(6):2393. doi: 10.3390/jcm15062393. PMID: 41899316; PMCID: PMC13026250.

**Enlace:** <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC13026250/>

## Abstract

Clonal hematopoiesis (CH) is the expansion of clones from a single hematopoietic stem cell (HSC) in the bone marrow. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP) refers to CH defined by the presence of pre-leukemic driver mutations in at least 2% of alleles in sequenced peripheral blood. This phenomenon is, by definition, associated not only with the future development of acute myeloid leukemia but also with non-malignant conditions, including cardiovascular disease. However, the underlying molecular mechanisms for CH in non-malignant diseases, such as cardiovascular disease, are not fully explained. Certain subtypes of CHIP may give rise to proinflammatory immune cells, which, in turn, may promote atherosclerosis progression. Key subtypes of CHIP include mutations in genes encoding epigenetic regulators *DNMT3A* (DNA methyltransferase 3A), *TET2* (ten-eleven translocation methylcytosine dioxygenase 2), and *ASXL1* (associated sex combs-like 1), as well as mutations in the gene encoding hematopoietic cytokine signaling: *JAK2* (Janus kinase 2). The aim of this review is to summarize the current knowledge of CHIP and its association with inflammation and cardiovascular risk factors.

## Resumen

La hematopoyesis clonal (CH) es la expansión de clones de una única célula madre hematopoyética (HSC) en la médula ósea. La hematopoyesis clonal de potencial indeterminado (CHIP) se refiere a la CH definida por la presencia de mutaciones driver preleucémicas en al menos el 2 % de los alelos en sangre periférica secuenciada. Este fenómeno, por definición, está asociado no sólo con el desarrollo futuro de leucemia mieloide aguda sino también con afecciones no malignas, incluidas las enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, los mecanismos moleculares subyacentes del CH en enfermedades no malignas, como las enfermedades cardiovasculares, no están completamente explicados. Ciertos subtipos de CHIP pueden dar lugar a células inmunitarias proinflamatorias que, a su vez, pueden promover la progresión de la aterosclerosis. Los subtipos clave de CHIP incluyen mutaciones en genes que codi-

fican los reguladores epigenéticos *DNMT3A* (ADN metiltransferasa 3A), *TET2* (ten-eleven translocation methylcytosine dioxygenase 2) y *ASXL1* (associated sex combs-like 1), así como mutaciones en el gen que codifica la señalización de citoquinas hematopoyéticas: *JAK2* (Janus kinase 2). El objetivo de esta revisión es resumir el conocimiento actual sobre CHIP y su asociación con la inflamación y los factores de riesgo cardiovascular.

## BREVE COMENTARIO:

La expansión clonal es la generación de grupos celulares a partir de una célula, esto sucede en la hematopoyesis clonal (CH) donde la expansión se produce a partir de una célula madre hematopoyética en la médula ósea. Proceso que puede suceder en varias ocasiones. Hace unos años se identificó la “Hematopoyesis Clonal de Potencial Indeterminado” o CHIP causada por mutaciones asociadas al desarrollo de diferentes tipos de leucemias como un factor de riesgo cardiovascular. Estas mutaciones se acumulan con la edad y su presencia predisponen a las células a su expansión clonal.

Desde hace tiempo se reconoce que la desregulación del sistema inmunológico es un factor clave que contribuye a las enfermedades cardiovasculares y CHIP aumenta esta desregulación mediante un incremento en la inmunosenescencia e inflamación. Estos cambios parecen contribuir a la transformación de las placas ateroscleróticas estables a vulnerables, aumentando el riesgo de eventos cardíacos importantes, incluidos accidentes cerebrovasculares, insuficiencia cardíaca y mortalidad. Así, CHIP se ha asociado con un aumento en la mortalidad general, debido principalmente a incidentes y fallecimientos de origen cardiovascular pudiendo llegar a representar hasta el 40%.

La detección de CHIP se hace mediante secuenciación de nueva generación determinando la proporción de células que contienen una o varias de estas mutaciones. Los estudios muestran que CHIP suele presentarse a partir de los 40 años y aumenta su presencia en la población con la edad. Algunos de los principales genes que presentan mutaciones en CHIP son *DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1*, *JAK2*, *PPM1D* y *TP53*. El trabajo repasa los resultados del estudio de mutaciones en varios de estos genes mostrando la relevancia que tienen en la expansión clonal y el desarrollo de aterosclerosis.

El desarrollo de CHIP, pese a ser un proceso que parece en principio aleatorio y asociado a la edad, tiene un componente genético hereditario, especialmente con genes reguladores de la longitud de los telómeros. Lo que indicaría que la biología de los telómeros podría influenciar la dinámica de mutaciones somáticas y la expansión clonal.

Esta revisión repasa los aspectos anteriores, así como la inflamación en CHIP, incluyendo la desregulación de citoquinas y su papel en la aterosclerosis, posiblemente mediante la mayor presencia de células CHIP en lesiones vasculares, la alteración de otras células o mediante la activación del inflammasoma (NLRP3 inflammasome complex). Además, CHIP contribuye de manera importante a la aterosclerosis mediante la acumulación excesiva de lípidos, proliferación del músculo liso vascular e infiltración de células inmunes dentro de la pared vascular.

Por otro lado, el trabajo también repasa el papel de los factores de riesgo de desarrollar CHIP, como los cardiometabólicos en CHIP, así la obesidad, la resistencia a la insulina y los niveles bajos de colesterol HDL favorecen su desarrollo. También se revisan otros aspectos como el tabaquismo, estrés o el papel del microbioma intestinal.

Enlace al artículo

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC13026250/>