

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2025-12-3-26-35>

Клональный гемопоэз неопределенного потенциала и злокачественные новообразования

В.Е. Шевченко, Т.И. Кушнир, М.В. Гудкова, Н.Е. Арноцкая*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24***Контакты:** Валерий Евгеньевич Шевченко vshev2015@yandex.ru

Клональный гемопоэз неопределенного потенциала (КГНП) связан со старением организма и является фактором риска развития многих заболеваний, включая злокачественные новообразования (ЗНО). Он возникает в результате соматических мутаций в гемопоэтических стволовых и/или прогениторных клетках, способствует развитию гематологических ЗНО и обуславливает неблагоприятный прогноз при солидных злокачественных опухолях. Результаты недавних широкомасштабных полногеномных исследований подтвердили участие КГНП в патогенезе онкологических заболеваний. Мутации, связанные с данной патологией, выявлены в стволовых и/или прогениторных клетках у пациентов как с гематологическими, так и с солитарными ЗНО, что указывает на потенциальную роль КГНП в возникновении злокачественных опухолей.

Цитотоксическая химиолучевая терапия тесно связана с развитием КГНП и способствует появлению агрессивных и резистентных к лечению гематологических ЗНО. У больных с солитарными ЗНО в опухоли также обнаружены мутации в гене *TET2* с высокой частотой вариационных аллелей. Это явление получило название «инфильтрирующий опухоль клональный гемопоэз». Дальнейшие исследования больших популяций больных с солитарными ЗНО позволят оценить роль инфильтрирующей опухоли клонального гемопоэза в онкогенезе. Способность ассоциированных с возрастом соматических клональных экспансий в одной ткани, такой как гемопоэтический компартмент, регулировать онкогенез в другой ткани представляет собой новую перспективу для более глубокого понимания биологии рака и требует изучения.

В обзоре проанализирована связь между КГНП, старением организма и онкологическими заболеваниями, уделяется особое внимание солитарным ЗНО. Намечены пути лучшего понимания роли КГНП в онкогенезе и возможностей использования его клинического потенциала для лечения рака.

Ключевые слова: клональный гемопоэз неопределенного потенциала, гемопоэтическая стволовая клетка, прогениторная клетка, частота вариантного аллеля, старение, соматическая мутация, злокачественное новообразование

Для цитирования: Шевченко В.Е., Кушнир Т.И., Гудкова М.В., Арноцкая Н.Е. Клональный гемопоэз неопределенного потенциала и злокачественные новообразования. Успехи молекулярной онкологии 2025;12(3):26–35.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2025-12-3-26-35>

Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and malignant neoplasms

V.E. Shevchenko, T.I. Kushnir, M.V. Gudkova, N.E. Arnotskaya*N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia***Contacts:** Valery Evgenievich Shevchenko vshev2015@yandex.ru

Clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP) is associated with aging and is a risk factor of many diseases including malignant neoplasms (MNPs). It originates through somatic mutations in hematopoietic stem and/or progenitor cells, promotes development of hematological MNPs and underlies unfavorable prognosis in solid malignant tumors. Results of recent largescale genome-wide studies confirmed that CHIP plays a role in oncological diseases. Mutations associated with this pathology were found in stem and/or progenitor cells in patients with both hematological and solitary MNPs which indicates that CHIP potentially mediates development of malignant tumors.

Cytotoxic chemoradiation therapy is closely associated with CHIP development and causes emergence of aggressive and treatment-resistant hematological MNPs. In patients with solitary MNPs, *TET2* gene mutations with high variant allele frequencies were also found in the tumors. This phenomenon was named tumor-infiltrating clonal hemopoiesis. Further populational studies of patients with solitary MNPs will allow to evaluate the role of tumor-infiltrating clonal hemopoiesis in oncogenesis. The ability of age-associated somatic clonal expansions in one tissue, namely hematopoietic

compartment, to affect oncogenesis in another tissue is a new concept requiring further investigation and potentially capable of providing deeper understanding of cancer biology.

The review explores the association between CHIP, aging, and oncological diseases with a particular emphasis on solitary MNP. The ways for better understanding of the role of CHIP in oncogenesis and possibilities of using its clinical potential for cancer treatment are discussed.

Keywords: clonal hematopoiesis of indeterminate potential, hematopoietic stem cell, progenitor cell, variant allele frequency, aging, somatic mutation, malignant neoplasm

For citation: Shevchenko V.E., Kushnir T.I., Gudkova M.V., Arnotskaya N.E. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and malignant neoplasms. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii* = *Advances in Molecular Oncology* 2025;12(3):26–35. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2025-12-3-26-35>

ВВЕДЕНИЕ

С возрастом способность стволовых и/или прогениторных клеток (ГСПК) к самообновлению, дифференцировке и генерации всего репертуара клеток крови нарушается. Из-за дисфункции кроветворения у пожилых людей частота гематологических злокачественных новообразований (ЗНО) увеличивается. В ходе многочисленных исследований идентифицированы процессы, связанные со старением ГСПК, включая транскриптомные, эпигенетические и протеомные изменения, модифицированную передачу сигналов провоспалительными цитокинами, миелоидное смещение, нарушение аутофагии, митохондриальную дисфункцию и нарушение регенеративной способности [1]. Эти фенотипы старения ГСПК перекрываются с процессами, способствующими развитию ЗНО.

Стареющие ГСПК в конечном счете накапливают генетические мутации, приводящие к клональному гемопоэзу (КГ), который стал активно изучаться после широкомасштабного использования секвенирования нового поколения (next-generation sequencing, NGS). КГ — это процесс, при котором одна ГСПК приобретает соматические мутации, позволяющие ей расширять свой клон и доминировать в популяциях клеток крови за счет увеличения скорости самообновления или апоптотической устойчивости последующего потомства [2, 3]. Драйверами КГ могут быть любые соматические варианты, начиная от однонуклеотидных полиморфизмов и вставок/делеций до крупномасштабных хромосомных изменений (чаще всего потери Y-хромосомы) [4]. При отсутствии известного варианта гена-драйвера КГ, вероятно, связан с мозаичными хромосомными изменениями, распространенность которых также увеличивается с возрастом [4].

Возрастной КГ — естественное следствие соматических мутаций в ГСПК человека. После появления ГСПК они приобретают около 17 соматических мутаций в год [5–7]. Подмножество приобретенных соматических мутаций помогает таким ГСПК приспособляться, может дать им селективное преимущество и привести к клональной экспансии. Под клональностью обычно понимают популяцию родственных клеток, идентифицируемых по наличию генетических изменений, таких как соматические мутации, вариации

числа копий или цитогенетические aberrации [8]. Признанными факторами риска развития КГ у здоровых людей считаются возраст, генетическая предрасположенность, генотоксический стресс, курение, воздействие факторов окружающей среды и образ жизни [9, 10].

Часто эти мутации смещают гемопоэз в сторону миелоидных или лимфоидных клеток-предшественников и имеют различные последствия для каждой линии. При клональном гемопоэзе с миелоидным смещением соматические мутации связаны с повышенным риском развития миелоидных ЗНО, сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от многих причин [11, 12]. При клональном гемопоэзе с лимфоидным смещением соматические мутации ассоциируются с лимфоидными ЗНО и поздними формами аутоиммунитета и иммунодефицита.

В 2015 г. введено понятие клонального гемопоэза неопределенного потенциала (КГНП), для которого характерны отсутствие морфологических признаков гематологического новообразования или другого известного клонального состояния, наличие соматической мутации, связанной с гематологическим ЗНО, с частотой вариантного аллеля (variant allele frequency, VAF) $\geq 2\%$, т. е. доли прочтений данного аллеля в пределах генетического локуса $\geq 2\%$ [8]. Как правило, клоны с VAF $\geq 2\%$ считаются потенциально значимыми, при этом медиана VAF составляет примерно 16% [13, 14]. Однако биологически и клинически значимый порог VAF не определен и является предметом исследований. В настоящее время показано, что КГНП может наблюдаться как при миелоидных (М-КГНП), так и при лимфоидных (Л-КГНП) ЗНО [15, 16]. Интеграция КГНП и мозаичных хромосомных изменений вместе с параметрами анализа периферической крови (количество тромбоцитов, эритроцитов, нейтрофилов и моноцитов — для миелоидных ЗНО, повышенное количество лимфоцитов — для лимфоидных ЗНО) позволила определить людей с самым высоким риском развития миелоидных и лимфоидных ЗНО [17].

Результаты недавних широкомасштабных полногеномных исследований подтвердили роль КГНП в патогенезе онкологических заболеваний. Мутации, связанные с этим состоянием, определены у пациентов

как с гематологическими, так и с солитарными ЗНО, в том числе с раком легкого, молочной, предстательной желез и толстой кишки. Это указывает на то, что КГНП может способствовать образованию злокачественных опухолей. В тканях солитарных ЗНО у пациентов с КГНП обнаружены иммунные клетки, сгенерированные КГНП. Они инфильтрировали опухоль и обладали потенциалом изменять локальное микроокружение опухоли и влиять на ее эволюцию.

Чаще всего при КГ у человека обнаруживают мутации в эпигенетических регуляторных генах *DNMT3A*, *TET2* и *ASXL1* [2, 3]. Хотя КГ не является заболеванием, он связан с высоким риском развития гематологических ЗНО [9]. Его обнаруживают у ≥ 10 % пожилых лиц, у которых риск трансформации в гематологические ЗНО значительно выше по сравнению с общей популяцией (относительный риск (ОР) 11,1; относительный риск смерти — 1,4) [9, 10]. Причина, по которой человеческие ГСПК с этими мутациями подвергаются положительному отбору во время старения, приводящему к клональной экспансии и гематологическим ЗНО, и механизмы этого процесса еще предстоит определить. В настоящее время появились некоторые предположения о молекулярных механизмах клональности, к которым относятся стресс и воспаление в качестве селективного давления, способствующего трансформации в гематологические ЗНО [18]. Риски и преимущества возрастассоциированного КГ активно изучаются. Имеются данные, свидетельствующие о том, что специфические мутации КГ способны повышать функциональность адаптивных иммунных клеток [19]. Анализ механизмов, с помощью которых КГ могут оказывать защитное действие для одних заболеваний, но при этом способствовать развитию других, особенно в рамках гемопоэза, будет иметь решающее значение при разработке соответствующих терапевтических стратегий, направленных на улучшение качества жизни пожилых людей.

КЛОНАЛЬНЫЙ ГЕМОПОЭЗ И СТАРЕНИЕ

Старение связано с увеличением количества и вариантов соматических мутаций практически во всех тканях. Совершенствование технологий NGS, а также их использование как в клинических исследованиях, так и в рутинной практике послужило стимулом к изучению природы КГ. В пределах гемопоэтического компартмента в настоящее время КГ изучен наиболее полно. Недавно предложена концепция эпигенетически наследуемого и эволюционно приобретенного постгеномного повреждения гемопоэтической стволовой клетки костного мозга как центрального механизма, запускающего и поддерживающего системную биологию старения органов и тканей человека и являющегося причиной большинства фатальных болезней цивилизации [20].

Считается, что возрастные изменения микроокружения костного мозга способствуют возникновению

мутаций КГ [21, 22]. Исследования поведения мутантных клонов КГ показывают, что старение взаимодействует со специфическими мутациями потенциально через внутриклеточные факторы или внеклеточные изменения в стареющей гемопоэтической нише [23]. Эти изменения могут благоприятствовать мутациям в факторах сплайсинга [24, 25]. Есть предположение, что КГ не только является признаком старения, но и связан с высоким риском развития гематологических ЗНО, а также негематологических заболеваний, включая сердечно-сосудистые заболевания и солитарные ЗНО [26, 27].

Люди приобретают соматические варианты КГ на протяжении всей жизни — в среднем по крайней мере 1 патогенный вариант за десятилетие [28]. Клональная экспансия развивается по мере старения, увеличения размеров и снижения разнообразия гемопоэтических клонов [29, 30]. Для экспансии мутантных клонов ГСПК требуются годы, но этот процесс ускоряется при воздействии внеклеточных стрессоров, генотоксических агентов, воспаления [31, 32] и генетической предрасположенности (мутации зародышевой линии, семейный анамнез) [33, 34]. Поскольку пожилые люди в течение жизни испытывают больше случайных митотических ошибок и в большей степени подвержены воздействию факторов риска окружающей среды, пожилой возраст является самым значимым фактором риска развития КГ [35]. К 70 годам у человека в пуле ГСПК может накопиться до 70 мутаций на 1 ген [36], что приводит к увеличению генетической гетерогенности и является формой соматического мозаицизма [37, 38].

Результаты исследований показывают, что более 75 % случаев КГНП связаны с вариантами мутаций *DNMT3A*, *TET2* и *ASXL1*, 15 % — с 5 наиболее часто встречающимися генами *PPM1D*, *JAK2*, *SF3B1*, *SRSF2* и *TP53* [38]. Чаще всего с КГНП ассоциируются эпигенетические регуляторы (например, *DNMT3A*, *TET2* и *ASXL1*), гены, связанные с ответом на повреждение и репарацию ДНК (*PPM1D*, *TP53*, *CHEK2* и *ATM*), гены, кодирующие сигналы клеточного роста (*JAK2*) и компоненты сплайсосом (*SF3B1* и *SRSF2*) [39]. На протяжении всей жизни в разных возрастных диапазонах наблюдается увеличение различных соматических вариантов [40].

Клональный гемопоэз неопределенного потенциала участвует в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и других воспалительных заболеваний, первичных солитарных и гематологических ЗНО, а также миелоидных новообразований, возникающих в результате терапии (Т-МН), и, следовательно, связан с повышенной смертностью от многих причин [41]. Признание КГНП как фактора риска развития злокачественных опухолей *de novo* и возникающих при их лечении (согласно документально подтвержденному анамнезу химиотерапии/лучевой терапии) открывает потенциальные возможности для начала терапии до развития агрессивных и часто трудно поддающихся лечению ЗНО [42].

МИЕЛОИДНЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ

Рост заболеваемости миелоидными новообразованиями ассоциируется с увеличением количества видов и частоты соматических вариантов КГНП; при этом клоны с VAF >10 % имеют наибольший риск прогрессирования до гематологических ЗНО [28, 37]. Определенные соматические варианты генов М-КГНП связаны с миелоидными ЗНО (например, *TP53*, *U2AF1*, *SRSF2*, *SF3B1*, *IDH1/2*, *TET2* и *DNMT3A*) [43]. Варианты генов *TP53* и *U2AF1* ассоциированы с самым высоким риском миелоидной трансформации в условиях внешнего селективного давления, в то время как варианты генов *DNMT3A* и *TET2* более распространены, но характеризуются относительно меньшим риском такой трансформации при обнаружении мутаций только в этих генах [44].

Примечательно, что *FLT3* и *NPM1* – распространенные драйверные варианты, связанные с развитием острого миелоидного лейкоза, – практически отсутствуют при М-КГНП. Существует мнение, что приобретение этих вариантов, вероятно, происходит на более поздних этапах патогенеза острого миелоидного лейкоза и тесно связано с лейкемогенезом [40, 43]. Интересно, что в патогенезе миелоидных лейкозов варианты *NPM1* и *DNMT3A* часто участвуют аддитивно [40]. Таким образом, весьма вероятно, что *DNMT3A* – наиболее распространенный вариант, ассоциированный с М-КГНП, который запускает клональную экспансию и прогрессирование до лейкемии, если сопровождается вариантами соматического драйвера *NPM1* [40].

Кроме указанных факторов, на прогноз пациентов с КГНП также влияет зиготность. Результаты недавних исследований показали, что комбинация мутаций, в частности *DNMT3A* R882 и *JAK2* V617F, с нейтральной по числу копий потерей гетерозиготности значительно повышает риск развития гематологических ЗНО [45]. Изменения в КГНП могут обеспечивать повышенную выживаемость ГСПК, сохраняя возмож-

ность самообновления и блокирования дифференцировки (мутации в генах *DNMT3A*, *TET2* и *ASXL1*) и/или потенцирования пути ответа на повреждение ДНК без активации апоптоза генами *TP53*, *PPM1D*) [46].

ЛИМФОИДНЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ

Клональный гемопоэз неопределенного потенциала, связанный с лимфоидными лейкозами и лимфомами [47], также увеличивается с возрастом [17]. В отличие от М-КГНП, он может возникать как в стволовых клетках, так и в частично или полностью дифференцированных потомках на стадиях созревания [48]. Л-КГНП менее распространен, чем М-КГНП [17]. Показано, что при М-КГНП в 87 % случаев мутированы 3 топовых гена (*DNMT3A*, *TET2* и *ASXL1*), тогда как варианты Л-КГНП распределены более равномерно по большему количеству генов, аналогично распределению вариантов в остальных генах М-КГНП (рис. 1) [17]. Повышенная предрасположенность к одной гемопоэтической линии не является исключительной, и варианты мутаций в генах, обычно ассоциированных с КГНП (например, в генах *DNMT3A* и *TET2*), по-видимому, связаны как с миелоидными, так и с лимфоидными ЗНО [48].

СОЛИДНЫЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ

Результаты нескольких когортных исследований показали, что распространенность КГНП у пациентов с солитарными ЗНО составляет от 25 до 30 % [49]. В ходе недавних лонгитюдных исследований обнаружено, что КГНП (особенно при VAF >10 %) увеличивает риск развития солитарных ЗНО, включая рак легкого, почек, молочной и предстательной желез, а также сарком [47, 49]. Показано, что риск возникновения КГНП не был одинаковым для разных типов рака: у пациентов с раком щитовидной железы и яичников наблюдался высокий риск КГНП, в то время как у пациентов с меланомой,

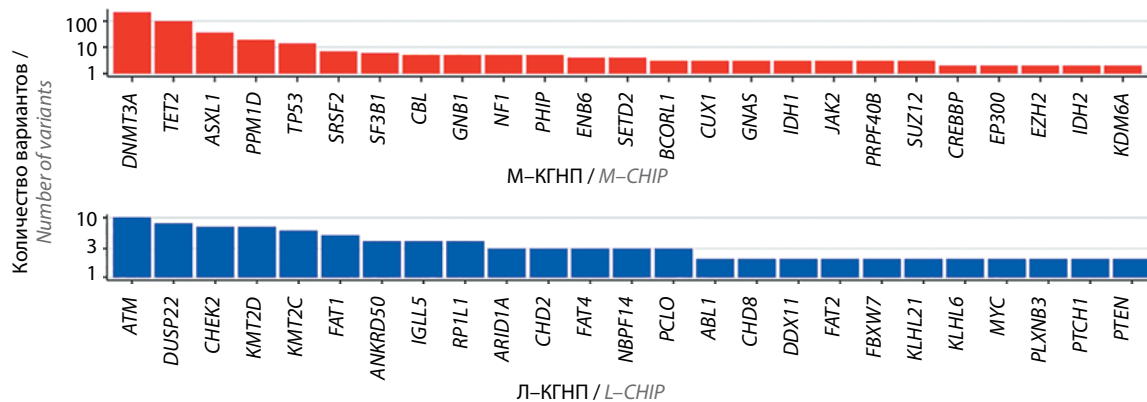


Рис. 1. Варианты мутации в генах при клональном гемопоэзе неопределенного потенциала, связанном с лимфоидными (Л-КГНП) и миелоидными злокачественными новообразованиями (М-КГНП), идентифицированные в образцах крови из биобанка Mass General Brigham [17]

Fig. 1. Variants of gene mutations in clonal hematopoiesis of indeterminate potential associated with lymphoid (L-CHIP) and myeloid (M-CHIP) malignant neoplasms identified in blood samples from the Mass General Brigham Biobank [17]

раком предстательной железы, почек и колоректальным раком — более низкий [50]. Дополнительный анализ образцов крови больных с ЗНО выявил высокий риск развития КГНП при тимоме и низкий — при раке мочевого пузыря и молочной железы [51].

Специфические мутации также связаны с определенными типами рака: например, мутации в *DNMT3A* — с высоким риском развития рака желудка и мочевого пузыря, мутации генов сплайсинга (*SF3B1* и *SRSF2*) — с высоким риском возникновения рака яичников (табл. 1) [52].

Таблица 1. Частота мутаций в различных генах при клональном гемопоэзе неопределенного потенциала при разных солидных опухолях, %

Table 1. Frequencies of mutations in different genes in clonal hematopoiesis of indeterminate potential for different solid tumors, %

Тип опухоли Tumor type	Гены с мутацией Top mutations	Образцы крови Blood samples	цсДНК из плазмы cfDNA from plasma
Рак мочевого пузыря Bladder cancer	<i>DNMT3A</i> , <i>TET2</i> , <i>PPM1D</i> [50]	38 [50]	25,8 [56]
Рак молочной железы Breast cancer	<i>DNMT3A</i> (OP 1,25) [41]; <i>DNMT3A</i> , <i>TET2</i> , <i>PPM1D</i> [50] <i>DNMT3A</i> (HR 1.25) [41]; <i>DNMT3A</i> , <i>TET2</i> , <i>PPM1D</i> [50]	26 [50], 21 [10]	11,7 [50]
Колоректальный рак Colorectal cancer	<i>DNMT3A</i> , <i>TET2</i> , <i>PPM1D</i> [50]; <i>DNMT3A</i> , <i>TET2</i> , <i>ROS</i> [57]	25 [50], 27,6 [65]	13,5 [56]
Рак эндометрия Endometrial cancer	<i>DNMT3A</i> , <i>TET2</i> , <i>PPM1D</i> [50]	39 [50]	21,1 [57]
Рак пищевода и желудка Esophagogastric cancer	<i>DNMT3A</i> , <i>TET2</i> , <i>PPM1D</i> [57]	30 [50], 34,6 [57]	—
Рак головы и шеи Head and neck cancer	<i>DNMT3A</i> , <i>TET2</i> , <i>ASXL1</i> [58]	31 [50]	13,3 [56]; 43,5 [58]
Рак почек Kidney cancer	<i>TET2</i> (OP 1,47), <i>DNMT3A</i> (OP 1,43), <i>ASXL1</i> (OP 1,20) [47] <i>TET2</i> (HR 1.47), <i>DNMT3A</i> (HR 1.43), <i>ASXL1</i> (HR 1.20) [47]	22 [50]	9,0 [58]
Рак легкого Lung cancer	<i>DNMT3A</i> (OP 1,64), <i>TET2</i> (OP 1,6), <i>ASXL1</i> (OP 1,55) [41]; <i>DNMT3A</i> , <i>TET2</i> , <i>PPM1D</i> , <i>ASXL1</i> [50]; <i>DNMT3A</i> , <i>ASXL1</i> , <i>TET2</i> [59], <i>DNMT3A</i> , <i>TET2</i> , <i>ATM</i> и <i>TP53</i> [60] <i>DNMT3A</i> (HR 1.64), <i>TET2</i> (HR 1.6), <i>ASXL1</i> (HR 1.55) [41]; <i>DNMT3A</i> , <i>TET2</i> , <i>PPM1D</i> , <i>ASXL1</i> [50]; <i>DNMT3A</i> , <i>ASXL1</i> , <i>TET2</i> [59], <i>DNMT3A</i> , <i>TET2</i> , <i>ATM</i> and <i>TP53</i> [60]	27 [41]; немелкоклеточный рак легкого — 37, мелкоклеточный рак легкого — 40 [50]; 52,6 [60] 27 [41]; non-small cell lung cancer — 37, small cell lung cancer — 40 [50]; 52.6 [60]	Немелкоклеточный рак легкого — 13,2; мелкоклеточный рак легкого — 16,2 [56] Non-small cell lung cancer — 13.2; small cell lung cancer — 16.2 [56]
Меланома Melanoma	<i>DNMT3A</i> , <i>TET2</i> , <i>PPM1D</i> , <i>ASXL1</i> [50]	31 [50]	26,8 [50]
Рак яичников Ovarian cancer	<i>DNMT3A</i> , <i>PPM1D</i> , <i>TP53</i> , <i>CHEK2</i> [50]; <i>ASXL1</i> , <i>DNMT3A</i> , <i>GNAS</i> , <i>JAK2</i> , <i>PPM1D</i> , <i>SF3B1</i> , <i>SH2B3</i> , <i>SRSF2</i> , <i>TET2</i> , <i>TP53</i> [61]	38 [50]; 17,6 [61]	17,1 [56]
Рак поджелудочной железы Pancreatic cancer	<i>DNMT3A</i> , <i>TET2</i> , <i>PPM1D</i> [50]	32 [50]	12,8 [56]
Рак предстательной железы Prostate cancer	<i>DNMT3A</i> (OP 1,27) [41] <i>DNMT3A</i> (HR 1.27) [41]	35 [50]	20,7 [56]
Рак щитовидной железы Thyroid cancer	<i>DNMT3A</i> , <i>SHOC2</i> , <i>SH2B3</i> [62]; <i>DNMT3A</i> , <i>TET2</i> [63]	30 [50]; 37 [62]	7,5 [56]

Примечание. В квадратных скобках представлены ссылки на источники. OP — отношение рисков; цсДНК — циркулирующая свободная ДНК.

Note. References to sources are shown in square brackets. HR — hazard ratio; cfDNA — circulating free DNA.

Результаты исследований показали, что предоперационные мутации КГНП, особенно при высоком VAF, не только увеличивали риск развития рака легких, но и обуславливали худший исход [53]. Участие КГНП в предрасположенности к раку легкого, по-видимому, не зависит от статуса курения и в первую очередь обусловлено вариантами мутаций в генах *DNMT3A* и *ASXL1* [54]. Как и в случае ЗНО кроветворной и лимфоидной систем, вероятность прогрессирования от КГНП для солитарных ЗНО увеличивается при большем количестве вариантов и высокой VAF [33, 55].

ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ ТЕРАПИЯ И КЛОНАЛЬНЫЙ ГЕМОПОЭЗ НЕОПРЕДЕЛЕННОГО ПОТЕНЦИАЛА

В отличие от таргетной иммунотерапии, цитотоксическая химиотерапия, внешнее лучевое облучение и радионуклидная терапия тесно связаны с развитием КГНП [50]. Большинство вариантов КГНП, наблюдаемых после химиотерапии, могут быть обнаружены еще до начала лечения [28]. Это говорит о том, что цитотоксическая терапия чаще всего способствует развитию КГНП через положительный отбор, стимулирующий клональную экспансию ранее существовавших

соматических вариантов, и реже отвечает за приобретение исходного соматического варианта [28]. Воздействие цитотоксической терапии напрямую ассоциировано с КГНП и положительным отбором клонов, содержащих соматические варианты в генах ответа на повреждение ДНК, таких как *TP53*, *PPM1D* и *CHEK2* [28].

Миелоидные новообразования, возникающие в результате действия предшествующей терапии, составляют 10–20 % миелоидных новообразований, включая миелодиспластический синдром, острый миелоидный лейкоз и миелопролиферативные новообразования [64]. Ранее считалось, что Т-МН появляются исключительно в результате мутагенных эффектов цитотоксической терапии. Однако в настоящее время признано, что варианты, вызывающие данную патологию, часто предшествуют началу противоопухолевой терапии [50]. Примерно у 20–60 % пациентов с Т-МН обнаруживают соматические варианты мутации в различных генах, тесно связанные с КГНП, в том числе в генах *DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1*, *PPM1D* и *TP53* [42]. Показано, что воздействие химиотерапии способствует распространению существующих соматических вариантов мутации, а не вызывает повреждение ДНК по всему геному [65].

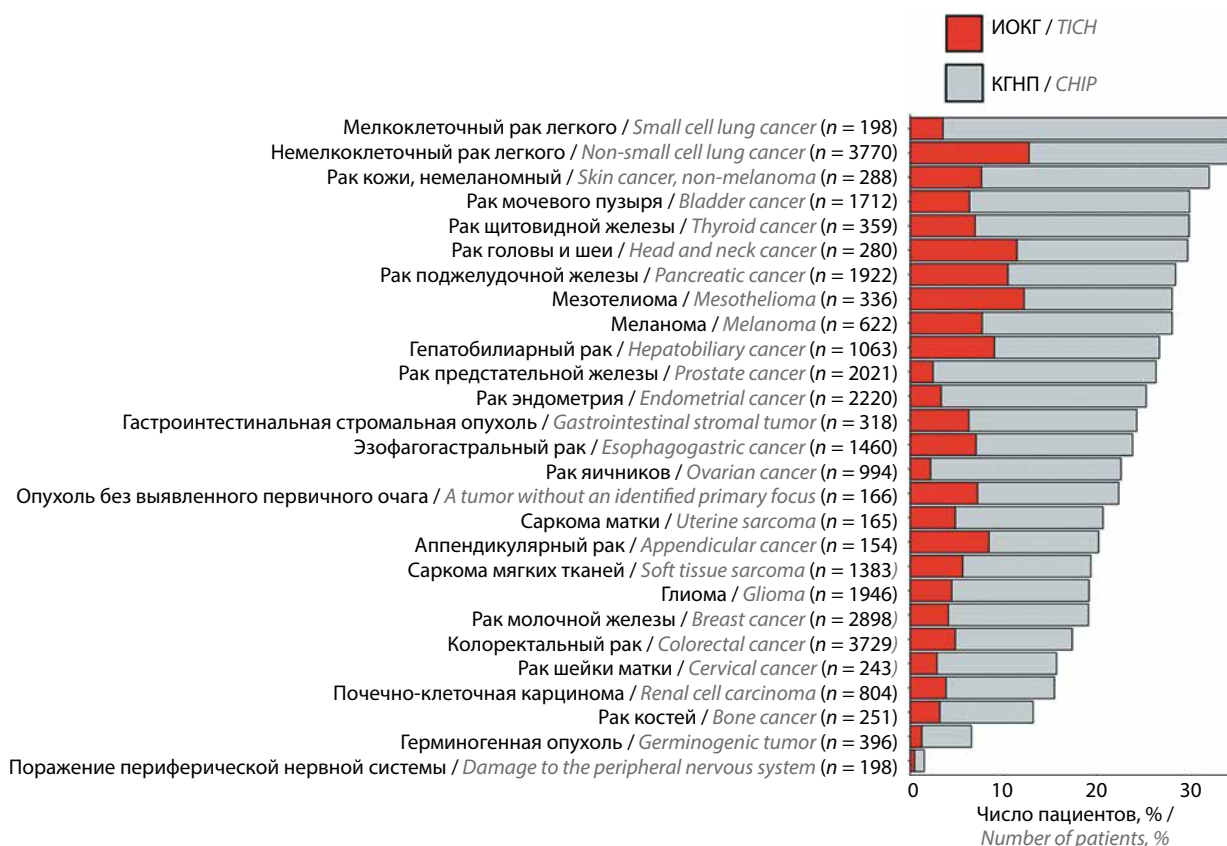


Рис. 2. Число пациентов с клональным гемопоэзом неопределенного потенциала (КГНП) инфильтрирующим опухоль клональным гемопоэзом (ИОКГ) с различными типами рака. Отобраны образцы первичной опухоли у 31 556 больных. Проанализированы только типы рака, встречающиеся в >150 случаях [70]

Fig. 2. Numbers of patients with clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP), tumor-infiltrating clonal hematopoiesis (TICH) and different types of cancer. Primary tumor samples from 31,556 patients were obtained. Only tumor types occurring in >150 cases were analyzed [70]

Как говорилось ранее, ГСПК, обладающие драйверными вариантами соматических мутаций, демонстрируют повышенную адаптацию к условиям клеточного стресса благодаря более высоким темпам пролиферации и лучше предохраняют клетки от гибели. Таким образом, под действием цитотоксической терапии происходит преимущественный отбор агрессивных клонов клеток с соматическими мутациями в генах *TP53*, *PPM1D* и *CHEK2*, что способствует клональной экспансии и развитию Т-МН [66]. Лейкемическая трансформация существующих клонов КГНП в результате Т-МН, вероятно, зависит от приобретения дополнительных соматических вариантов, связанных с миелоидными ЗНО, включая хромосомную анеуплоидию и мутации в генах *FLT3*, *KRAS* и *NRAS* [50]. Это еще раз указывает на механизм, при котором у лиц с КГ, получивших цитотоксическую терапию, происходит положительный отбор клонов, содержащих *TP53* и другие варианты генов ответа на повреждение ДНК (DDR), которые впоследствии достигают клонального доминирования и приобретают дополнительные соматические мутации. Это приводит к развитию агрессивных и резистентных к лечению Т-МН с более высокой распространенностью вариантов мутаций в гене *TP53* и к сложным кариотипам [67].

ОПУХОЛЬИНФИЛЬТРИРУЮЩИЙ КЛОНАЛЬНЫЙ ГЕМОПОЭЗ

Эволюция рака, считающаяся ранее ступенчатым накоплением онкогенных мутаций, теперь рассматривается как многофакторный процесс, на который влияют микроокружение опухоли, местные и системные иммунные реакции, воздействие окружающей среды и старение [68]. Результаты недавно проведенных исследований показали влияние стареющей кроветворной системы на развитие рака легкого [69]. В данном случае возрастной инфильтрирующий опухоль клональный гемопоэз (ИОКГ) выступает в качестве важного фактора, связанного с прогрессированием рака. ИОКГ является панраковым феноменом, наблюдается у 24 % пациентов с КГНП (что составляет более 6 % всех случаев солидных опухолей) и коррелирует с неблагоприятным исходом (рис. 2) [70].

Согласно данным, представленным на рис. 2, вероятность наличия ИОКГ варьирует в зависимости от типа рака и возрастает при немелкоклеточном раке легкого [71], раке головы и шеи, поджелудочной железы и мезотелиоме. Примерно у 40 % пациентов с немелкоклеточным раком легкого и КГНП наблюдался ИОКГ, что увеличивало риск смерти или рецидива [70]. При КГНП мутации в гене *TET2* являются независимым предиктором ИОКГ. В модели немелкоклеточного рака легкого *TET2*-мутантный КГНП вызывал повышенную инфильтрацию миелоидных клеток в опухоли, имитируя наблюдения при заболеваниях человека [70]. Моноциты с *TET2*-мутацией в опухолях мышей преимущественно мигрировали в зону опухо-

ли и накапливались в виде макрофагов. По опубликованным данным, мутации в гене *TET2* могут функционально ремоделировать миелоидные реакции. *TET2*-мутантные миелоидные клетки продемонстрировали повышенную проопухолевую активность в опухолевых органоидных культурах по сравнению с миелоидными клетками дикого типа [70].

Связь между ИОКГ и неблагоприятными исходами солитарных ЗНО, влияние *TET2*-мутантных иммунных клеток на микроокружение и рост раковых клеток подтверждают роль ИОКГ в эволюции опухоли и его потенциальную пользу в диагностике рака [71]. В дальнейшем необходимо провести исследования на более крупных и этнически разнообразных когортах пациентов с раком, а также изучить влияние ИОКГ на прогрессию опухоли [71].

Клоны КГНП способны проникать в микросреду солитарных ЗНО, что доказано прямым секвенированием лейкоцитов, инфильтрирующих опухоль. В 47 % (7/15) образцов опухолей, полученных от пациентов с первичным нелеченым раком молочной железы, присутствуют CD45-клетки, происходящие из линий КГНП [72]. Показано, что по крайней мере 8 % диагностированных мутаций при секвенировании образцов солитарных ЗНО, вероятно, вызваны присутствием клеток КГ [71, 73]. Мутации, которые не были обнаружены в микропрепаратах солитарных ЗНО, имели VAF 5–20 % и были сильно обогащены в лейкоцитах, инфильтрирующих опухоль, по сравнению с мононуклеарными клетками периферической крови. Вероятно, это связано с тем, что клоны КГНП имеют преимущество в инфильтрации солитарных ЗНО по сравнению с другими лейкоцитами. Более точную интерпретацию опухолевых мутаций могут дать эксперименты с параллельным секвенированием материала из образца опухоли и периферической крови.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время установлена связь КГНП со старением, повышенным риском развития ЗНО и увеличением общей летальности. Оценка специфических мутаций при КГНП у пациентов среднего и пожилого возраста позволит выявить лиц с высоким риском развития конкретных заболеваний. Анализ КГНП у долгожителей может дать новую информацию об основных защитных механизмах и их нарушении при старении. Дальнейшие исследования позволят улучшить понимание роли КГНП в развитии различных онкологических заболеваний, определить возможность нивелирования патогенного потенциала мутировавших клонов и увеличения продолжительности жизни человека. Необходимо разработать новые методологические подходы к применению высокопроизводительного секвенирования для анализа КГНП, сделать экономически оправданными способы обнаружения небольших клонов, увеличить доказательную базу их прогностической важности для оказания

своевременной медицинской помощи пациентам с риском развития ЗНО.

Совершенствование молекулярно-генетических методов привело к открытию новых состояний, развитию которых способствует КГНП, представляющих собой предболезнь. КГНП больше не рассматривается только как процесс, участвующий в патогенезе всех новообразований кроветворной и лимфоидной тканей. Его роль в развитии солитарных ЗНО становится все более очевидной, поскольку мутации в ГСПК влияют на рост опухоли, ее ангиогенез и уклонение от иммунного ответа. Способность ассоциированных

с возрастом соматических клональных экспансий в одной ткани, такой как гемопоэтический компартмент, регулировать онкогенез в другой ткани позволит лучше понять биологию рака. Дальнейшие исследования молекулярных механизмов, связывающих КГНП с прогрессированием солитарных ЗНО, будут иметь решающее значение для разработки новых методов и улучшения стратегий лечения рака. Интеграция геномного тестирования, в том числе анализа свободно-циркулирующих опухолевых ДНК, в клиническую практику может проложить путь к персонализированной профилактической медицине.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Verovskaya E.V., Dellorusso P.V., Passequé E. Losing sense of self and surroundings: hematopoietic stem cell aging and leukemic transformation. *Trends Mol Med* 2019;25(6):494–515. DOI: 10.1016/j.molmed.2019.04.006
2. Genovese G., Köhler A.K., Handsaker R.E. 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
3. Jaiswal S., Fontanillas P., Flannick J. et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med* 2014;371(26):2488–98. DOI: 10.1056/NEJMoa1408617
4. Evans M.A., Walsh K. Clonal hematopoiesis, somatic mosaicism, and age-associated disease. *Physiol Rev* 2023;103:649–716. DOI: 10.1152/physrev.00004.2022
5. Lee-Six H., Øbro N.F., Shepherd M.S. et al. Population dynamics of normal human blood inferred from somatic mutations. *Nature* 2018;561(7724):473–8. DOI: 10.1038/s41586-018-0497-0
6. Mitchell E., Chapman M.S., Williams N. et al. Clonal dynamics of haematopoiesis across the human lifespan. *Nature* 2022;606(7913):343–50. DOI: 10.1038/s41586-022-04786-y
7. Welch J.S., Ley T.J., Link D.C. et al. The origin and evolution of mutations in acute myeloid leukemia. *Cell* 2012;150(2):264–78. DOI: 10.1016/j.cell.2012.06.023
8. Steensma D.P., Bejar R., Jaiswal S. 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
9. Steensma D.P. Clinical implications of clonal hematopoiesis. *Mayo Clin Proc* 2018;93(8):1122–30. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.04.002
10. Coombs C.C., Zehir A., Devlin S.M. 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(3):374–82.e4. DOI: 10.1016/j.stem.2017.07.010
11. Кашлакова А.И., Бидерман Б.В., Паровичникова Е.Н. Клональное кроветворение и острые миелоидные лейкозы. *Онкогематология* 2023;18(3):92–101. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-92-101
Kashlakova A.I., Biderman B.V., Parovichnikova E.N. Clonal hematopoiesis and acute myeloid leukemias. *Onkogematologiya = Oncogematology* 2023;18(3):92–101. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-92-101
12. Tan H.S.V., Jiang H., Wang S.S.Y. Biomarkers in clonal haematopoiesis of indeterminate potential (CHIP) linking cardiovascular diseases, myeloid neoplasms and inflammation. *Ann Hematol* 2025;104(3):1355–66. DOI: 10.1007/s00277-025-06244-x
13. Heuser M., Thol F., Ganser A. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential. *Dtsch Arztebl Int* 2016;113(18):317–22. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0317
14. Bick A.G., Nandakumar S.K., Fulco C.P. et al. Inherited causes of clonal haematopoiesis in 97,691 whole genomes. *Nature* 2020;586(7831):763–8. DOI: 10.1038/s41586-020-2819
15. Loh P.R., Genovese G., Handsaker R.E. et al. Insights into clonal haematopoiesis from 8,342 mosaic chromosomal alterations. *Nature* 2018;559(7714):350–5. DOI: 10.1038/s41586-018-0321-x
16. Loh P.R., Genovese G., McCarroll S.A. Monogenic and polygenic inheritance become instruments for clonal selection. *Nature* 2020;584(7819):136–141. DOI: 10.1038/s41586-020-2430-6
17. Niroula A., Sekar A., Murakami M.A. et al. Distinction of lymphoid and myeloid clonal hematopoiesis. *Nat Med* 2021;27(11):1921–7. DOI: 10.1038/s41591-021-01521-4
18. Fulop T., Witkowski J.M., Olivieri F. et al. The integration of inflammaging in age related diseases. *Semin Immunol* 2018;40:17–35. DOI: 10.1016/j.smim.2018.09.003
19. Брюховецкий А.С., Брюховецкий И.С. Постгеномная теория старения человека и научное обоснование применения маломанипулированных биомедицинских клеточных препаратов аутологичного костного мозга для антистарения, увеличения продолжительности жизни и долголетия человека. *Научный обозреватель* 2020;8(116):33–57. Bryukhovetsky A.S., Bryukhovetsky I.S. The postgenomic theory of human aging and the scientific justification for the use of low-manipulated biomedical cellular preparations of autologous bone marrow for anti-aging, increasing human life expectancy and longevity. *Nauchnyj obozrevatel' = Scientific Observer* 2020;8(116):33–57. (In Russ.).
20. Ktena Y.P., Koldobskiy M.A., Barbato M.I. et al. Donor T cell DNMT3a regulates alloreactivity in mouse models of hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Invest* 2022;132(13):e158047. DOI: 10.1172/JCI158047
21. Jakobsen N.A., Turkalj S., Zeng A.G.X. et al. Selective advantage of mutant stem cells in human clonal hematopoiesis is associated with attenuated response to inflammation and aging. *Cell Stem Cell* 2024;31(8):1127–44.e1117. DOI: 10.1016/j.stem.2024.05.010
22. Winter S., Gotze K.S., Hecker J.S. et al. Clonal hematopoiesis and its impact on the aging osteo-hematopoietic niche. *Leukemia* 2024;38(5): 936–46. DOI: 10.1038/s41375-024-02226-6

23. SanMiguel J.M., Young K., Trowbridge J.J. Hand in hand: intrinsic and extrinsic drivers of aging and clonal hematopoiesis. *Exp Hematol* 2020;91:1–9. DOI: 10.1016/j.exphem.2020.09.197
24. Fabre M.A., de Almeida J.G., Fiorillo E. et al. The longitudinal dynamics and natural history of clonal haematopoiesis. *Nature* 2022;606(7913):335–42. DOI: 10.1038/s41586-022-04785-z
25. Van Zeventer I.A., de Graaf A.O., Salzbrunn J.B. et al. Evolutionary landscape of clonal hematopoiesis in 3,359 individuals from the general population. *Cancer Cell* 2023;41(6):1017–31.e4. DOI: 10.1016/j.ccell.2023.04.006
26. Jaiswal S., Ebert B.L. Clonal hematopoiesis in human aging and disease. *Science* 2019;366(6465):eaan4673. DOI: 10.1126/science.aan4673
27. Jakubek Y.A., Reiner A.P., Honigberg M.C. Risk Factors for clonal hematopoiesis of indeterminate potential and mosaic chromosomal alterations. *Transl Res* 2023;255:171–80. DOI: 10.1016/j.trsl.2022.11.009
28. Kusne Y., Xie Z., Patnaik M.M. Clonal hematopoiesis: Molecular and clinical implications. *Leuk Res* 2022;113:106787. DOI: 10.1016/j.leukres.2022.106787
29. Петинати Н.А., Дризе Н.И. Клональное кроветворение и его роль в развитии гематологических заболеваний. *Гематология и трансфузиология* 2021;66(4):580–92. DOI: 10.35754/0234-5730-2021-66-4-580-592
Petinati N.A., Drize N.I. Clonal hematopoiesis and its role in the development of hematological diseases. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology* 2021;66(4): 580–92. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2021-66-4-580-592
30. Jaiswal S., Natarajan P., Silver A. et al. Clonal hematopoiesis and risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *New Engl J Med* 2017;377(2):111–21. DOI: 10.1056/nejmoa1701719
31. Gondek L.P. CHIP: is clonal hematopoiesis a surrogate for aging and other disease? *Hematol Amer Soc Hematol Educ Program* 2021;2021(1):384–9. DOI: 10.1182/hematology.2021000270
32. Goldman E.A., Spellman P.T., Agarwal A. Defining clonal hematopoiesis of indeterminate potential: evolutionary dynamics and detection under aging and inflammation. *Cold Spring Harb Mol Case Stud* 2023;9(2):a006251. DOI: 10.1101/mcs.a006251
33. Greaves M., Maley C.C. Clonal evolution in cancer. *Nature* 2012;481(7381):306–13. DOI: 10.1038/nature10762
34. Takeshima H., Ushijima T. Accumulation of genetic and epigenetic alterations in normal cells and cancer risk. *NPJ Precis Oncol* 2019;3:7. DOI: 10.1038/s41698-019-0079-0
35. Florez M.A., Tran B.T., Wathan T.K. et al. Clonal hematopoiesis: Mutation-specific adaptation to environmental change. *Cell Stem Cell* 2022;29(6):882–904. DOI: 10.1016/j.stem.2022.05.006
36. Busque L., Mio R., Mattioli J. et al. Nonrandom X-inactivation patterns in normal females: lyonization ratios vary with age. *Blood* 1996;88(1):59–65.
37. Quiros P.M., Vassiliou G.S. Genetic predisposition to clonal hematopoiesis. *Hemasphere* 2023;7(9):e947. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000947
38. Vijg J., Dong X. Pathogenic mechanisms of somatic mutation and genome mosaicism in aging. *Cell* 2020;182(1):12–23. DOI: 10.1016/j.cell.2020.06.024
39. Joo L., Bradley C.C., Lin S.H. et al. Causes of clonal hematopoiesis: a review. *Curr Oncol Rep* 2023;25(3):211–20. DOI: 10.1007/s11912-023-01362-z
40. McKerrell T., Park N., Moreno T. et al. Leukemia associated somatic mutations drive distinct patterns of age-related clonal hemopoiesis. *Cell Rep* 2015;10(8):1239–45. DOI: 10.1016/j.celrep.2015.02.005
41. Kessler M.D., Damask A., O’Keeffe S. et al. Common and rare variant associations with clonal haematopoiesis phenotypes. *Nature* 2022;612(7939):301–9. DOI: 10.1038/s41586-022-05448-9
42. Travaglini S., Marinoni M., Visconte V. et al. Therapy-related myeloid neoplasm: Biology and mechanistic aspects of malignant progression. *Biomedicines* 2024;12(5):1054. DOI: 10.3390/biomedicines12051054
43. Desai P., Mencia-Trinchant N., Savenkov O. et al. Somatic mutations precede acute myeloid leukemia years before diagnosis. *Nat Med* 2018;24(7):1015–23. DOI: 10.1038/s41591-018-0081
44. Abelson S., Collord G., Weissbrod O. et al. Prediction of acute myeloid leukaemia risk in healthy individuals. *Nature* 2018;559(7714):400–4. DOI: 10.1038/s41586-018-0317-6
45. Kishtagari A., Khan M.A.W., Li Y. et al. Driver mutation zygosity is a critical factor in predicting clonal hematopoiesis transformation risk. *Blood Cancer J* 2024;14(1):6. DOI: 10.1038/s41408-023-00974-9
46. Bowman R.L., Busque L., Levine R.L. Clonal hematopoiesis and evolution to hematopoietic malignancies. *Cell Stem Cell* 2018;22(2):157–70. DOI: 10.1016/j.stem.2018.01.011
47. Kar S.P., Quiros P.M., Gu M. et al. Genome-wide analyses of 200,453 individuals yield new insights into the causes and consequences of clonal hematopoiesis. *Nat Genet* 2022;54(8):1155–66. DOI: 10.1038/s41588-022-01121-z
48. Von Beck K., von Beck T., Ferrell Jr.P.B. et al. Lymphoid clonal hematopoiesis: Implications for malignancy, immunity, and treatment. *Blood Cancer J* 2023;13(1):5. DOI: 10.1038/s41408-022-00773-8
49. Buttigieg M.M., Rauh M.J. Clonal hematopoiesis: Updates and implications at the solid tumor-immune interface. *JCO Precis Oncol* 2023;7:e2300132. DOI: 10.1200/PO.23.00132
50. Bolton K.L., Ptashkin R.N., Gao T. et al. Cancer therapy shapes the fitness landscape of clonal hematopoiesis. *Nat Genet* 2020;52(11):1219–26. DOI: 10.1038/s41588-020-00710-0
51. Pich O., Reyes-Salazar I., Gonzalez-Perez A. et al. Discovering the drivers of clonal hematopoiesis. *Nat Commun* 2022;13(1):4267. DOI: 10.1038/s41467-022-31878-0
52. Nguyen Y.T.M., Fujisawa M., Ishikawa S. et al. Clonal hematopoiesis and solid cancers. *Cancer Sci* 2025;116(8):2055–63. DOI: 10.1111/cas.70097
53. Yun J.K., Kim S., An H. et al. Pre-operative clonal hematopoiesis is related to adverse outcome in lung cancer after adjuvant therapy. *Genome Med* 2023;15(10):111. DOI: 10.1186/s13073-023-01266-4
54. Levin M.G., Nakao T., Zekavat S.M. et al. Genetics of smoking and risk of clonal hematopoiesis. *Sci Rep* 2022;12(1):7248. DOI: 10.1038/s41598-022-09604-z
55. Hosoya N., Miyagawa K. Implications of the germline variants of DNA damage response genes detected by cancer precision medicine for radiological risk communication and cancer therapy decisions. *J Radiat Res* 2021;62(1):i44–52. DOI: 10.1093/jrr/rrab009
56. Tian R., Wiley B., Liu J. et al. Clonal hematopoiesis and risk of incident lung cancer. *J Clin Oncol* 2023;41(7):1423–33. DOI: 10.1200/JCO.22.00857
57. Zhang Y., Yao Y., Xu Y. et al. Pan-cancer circulating tumor DNA detection in over 10,000 Chinese patients. *Nat Commun* 2021;12(1):11. DOI: 10.1038/s41467-020-20162-8
58. Diplas B.H., Ptashkin R., Chou J.F. et al. Clinical importance of clonal hematopoiesis in metastatic gastrointestinal tract cancers. *JAMA Netw Open* 2023;6(2):e2254221. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.54221
59. Xu E., Su K., Zhou Y. et al. Comprehensive landscape and interference of clonal haematopoiesis mutations for liquid biopsy: a Chinese pan-cancer cohort. *J Cell Mol Med* 2021;25(21):10279–90. DOI: 10.1111/jcmm.16966
60. Hong W., Li A., Liu Y. et al. Clonal hematopoiesis mutations in patients with lung cancer are associated with lung cancer risk factors. *Cancer Res* 2022;82(2):199–209. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-21-1903
61. Weber-Lassalle K., Ernst C., Reuss A. et al. Clonal hematopoiesis-associated gene mutations in a clinical cohort of 448 patients with ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2021;114(4):565–70. DOI: 10.1093/jnci/djab231

62. Boucai L., Ptashkin R.N., Levine R.L. et al. Effects of radioactive iodine on clonal hematopoiesis in patients with thyroid cancer: a prospective study. *Clin Endocrinol* 2023;99(1):122–9. DOI: 10.1111/cen.14925
63. Tiedje V., Vela P.S., Yang J.L. et al. Targetable treatment resistance in thyroid cancer with clonal hematopoiesis. *bioRxiv* 2024;2024.10.10.617685. DOI: 10.1101/2024.10.10.617685
64. Baranwal A., Hahn C.N., Shah M.V. et al. Role of germline predisposition to therapy-related myeloid neoplasms. *Curr Hematol Malig Rep* 2022;17(6):254–65. DOI: 10.1007/s11899-022-00676-2
65. Wong T.N., Ramsingh G., Young A.L. et al. The role of *TP53* mutations in the origin and evolution of therapy-related AML. *Nature* 2014;518(7540):552–5. DOI: 10.1038/nature13968
66. Voso M.T., Falconi G., Fabiani E. What's new in the pathogenesis and treatment of therapy-related myeloid neoplasms. *Blood* 2021;138(9):749–57. DOI: 10.1182/blood.2021010764
67. Franco S., Godley L.A. Genetic and environmental risks for clonal hematopoiesis and cancer. *J Exp Med* 2025;6;222(1):e20230931. DOI: 10.1084/jem.20230931
68. Swanton C., Bernard E., Abbosh C. et al. Embracing cancer complexity: Hallmarks of systemic disease. *Cell* 2024;187(7):1589–616. DOI: 10.1016/j.cell.2024.02.009
69. Park M.D., Le Berichel J., Hamon P. et al. Hematopoietic aging promotes cancer by fueling IL-1 α -driven emergency myelopoiesis. *Science* 2024;386(6720):eadn0327. DOI: 10.1126/science.adn0327
70. Pich O., Bernard E., Zagorulya M. et al. Tumor-infiltrating clonal hematopoiesis. *N Engl J Med* 2025;392(16):1594–608. DOI: 10.1056/NEJMoa2413361
71. Ptashkin R.N., Mandelker D.L., Coombs C.C. et al. Prevalence of clonal hematopoiesis mutations in tumor-only clinical genomic profiling of solid tumors. *JAMA Oncol* 2018;4(11):1589–93. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.2297
72. Kleppe M., Comen E., Wen H.Y. et al. Somatic mutations in leukocytes infiltrating primary breast cancers. *NPJ Breast Cancer* 2015;1:15005. DOI: 10.1038/npjbcancer.2015.5
73. Coombs C.C., Gillis N.K., Tan X. et al. Identification of clonal hematopoiesis mutations in solid tumor patients undergoing unpaired next-generation sequencing assays. *Clin Cancer Res* 2018;24(23):5918–24. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-18-1201

Вклад авторов

В.Е. Шевченко: проведение системного анализа полученных данных, написание текста статьи;

Т.И. Кушнир: анализ данных литературы;

М.В. Гудкова: систематизация данных, редактирование;

Н.Е. Арноцкая: обзор литературы по теме статьи.

Authors' contributions

V.E. Shevchenko: system analysis, article writing;

T.I. Kushnir: analysis of literature data;

M.V. Gudkova: data systematization, editing;

N.E. Arnotskaya: literature review on the topic of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.Е. Шевченко / V.E. Shevchenko: <https://orcid.org/0000-0002-0401-9900>

Т.И. Кушнир / T.I. Kushnir: <https://orcid.org/0000-0001-9626-6847>

М.В. Гудкова / M.V. Gudkova: <https://orcid.org/0000-0003-2694-5232>

Н.Е. Арноцкая / N.E. Arnotskaya: <https://orcid.org/0000-0002-0154-8604>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена в рамках бюджетного проекта по теме «Разработка тест-системы для оценки и последующей коррекции статуса ферроптоза в гемопоэтических стволовых клетках стареющего организма человека» (проект № 2025-5).

Funding. The work was carried out within the framework of the budget project on the topic “Development of a test system for the assessment and subsequent correction of the ferroptosis status in hematopoietic stem cells of the aging human body” (project No. 2025-5).

Статья поступила: 04.08.2025. **Принята к публикации:** 11.09.2025. **Опубликована онлайн:** 06.10.2025.

Article submitted: 04.08.2025. **Accepted for publication:** 11.09.2025. **Published online:** 06.10.2025.