

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

UAB

Universitat Autònoma de Barcelona

Papel de la inhibición de LSD1 en el tratamiento de la leucemia aguda mieloblástica

Tesis Doctoral presentada por

Olga Salamero García

Programa de Doctorado en Medicina, Departamento de Medicina

Universidad Autònoma de Barcelona

Director

David Valcárcel Ferreira

Tutor

Francesc Bosch Albareda

Barcelona, 2025

AGRADECIMIENTOS

Muy especialmente, a los pacientes que han participado en estos proyectos y a sus familias, por su generosidad y confianza.

A mis padres, Amparo y Pere, por darme una educación y una vida privilegiadas, por su ejemplo, por estar ahí siempre.

A mis hermanos, Marta y Pere, por su apoyo incondicional y al resto de la familia, por aportar todos sus granitos de arena a mi yo presente y futuro.

A mis hijas, Sara, Elsa y Alba, y a Eduard, por darle sentido a todo, por enseñarme cada día lo bueno de la diversidad en interpretar y vivir la vida.

A Francesc, por darme la oportunidad de formar parte de este gran equipo en constante crecimiento. Gràcies!

A David, por permitir que formase parte de un equipo en el servicio, mostrarme otras áreas de la hematología a lo largo estos años, por inspirarnos, por su paciencia y humanidad.

A Antonieta por su inestimable colaboración en el desarrollo de estos trabajos y su constante apoyo. A Ana, Alba, Sara y Pilar y al LAB (Laura, Julia, Silvia, Carles, Magui, Dori, Andrés, Maria, Bárbara, Laura, Gloria, Pamela, Sara, Mayda, David), por formar parte de mi día a día con la LMA. Al resto de compañeros de clínica, de quienes aprendo un montón y que hacen de éste un gran servicio de hematología.

A la unidad de ensayos clínicos del servicio de hematología del Vall d' Hebrón, a Mercedes Valentín y el equipo de enfermería de hematología; también a Elisenda, Mireia, Adriana, Anna, Odette y Elisabet, sin quienes nuestro trabajo diario sería imposible.

A Jordi Esteve, por mostrarme en mis inicios el apasionante mundo de la leucemia mieloblástica aguda y ser un ejemplo para muchos.

A todos los compañeros, colegas y amigos con quienes he tenido el privilegio de topar hasta ahora en el camino; en el Clínic, en Can Ruti, en Vall d' Hebron, en los grupos cooperativos... Me habéis inspirado, enseñado, animado, ayudado y alegrado de distintas formas a lo largo de todos estos años (os pido disculpas por no incluir todos los nombres, ¡no cabían!).

"No te quedes inmóvil al borde del camino, no congeles el júbilo, no quieras con desgana, no te salves ahora ni nunca. No te salves, no te llenes de calma, no reserves del mundo sólo un rincón tranquilo, no dejes caer los párpados pesados como juicios, no te quedes sin labios, no te duermas sin sueño, no te pienses sin sangre, no te juzgues sin tiempo" M. Bendetti

ABREVIATURAS

LMA: leucemia/s mieloblástica/s aguda/s

LMA R/R: leucemia aguda mieloblástica recaída o refractaria

LPA: leucemia promielocítica aguda (M3 clasificación FAB, t(15:17) (q22; q12) /PML-RAR α)

NMD: neoplasia mielodisplásica

NMPC: neoplasia mieloproliferativa crónica

LSD1: demetilasa-1 específica de lisinas

HSCs: hematopoietic stem cells o células madre hematopoyéticas

LSC: células madre leucémicas

ADN: ácido desoxirribonucleico

SCF: Stem cell factor (factor de células madre)

Tpo: Trombopoyetina (hormona principal estímulo de la trombopoyesis)

IL: interleucina (-"número")

GM-CSF: granulocyte macrophage-colony stimulating factor (factor estimulante de colonias granulocítico-macrofágico)

Epo: eritropoyetina (hormona principal estímulo de la eritropoyesis)

M-CSF: macrophage-colony stimulating factor (factor estimulante de colonias macrofágico)

G-CSF: granulocyte-colony stimulating factor (factor estimulante de colonias granulocítico)

SDF-1: stromal cell-derived factor-1 (factor 1 derivado de células del estroma)

FLT-3 ligando: ligando de la tirosina quinasa 3 similar a FMS

TNF- α : tumour necrosis factor-alpha (factor de necrosis tumoral alfa)

TGF β : transforming growth factor beta (factor de crecimiento transformante beta). Agente fibrogénico, que estimula la quimiotaxis hacia los fibroblastos y aumenta la expresión de colágeno, fibronectina y proteoglicanos

CXCL12: citocina CXC quimiotáctica para los linfocitos T y los monocitos número 12, específica para receptor CXCR4

CXCR4: gen que codifica la proteína que actúa como receptor transmembrana (también llamado fusina o CD184) y que se une a la citocina CXCL12 en humanos.

HIF1 α : subunidad alfa del factor 1 inducible por hipoxia (HIF1A). Proteína codificada en humanos por el gen HIF1A, factor de transcripción esencial en la respuesta celular y sistémica a la hipoxia

FOXO: regulador de la transcripción de la familia forkhead box O (horquilla de unión al ADN O)

PAMPs: patrones moleculares asociados a patógenos

DAMPs: patrones moleculares asociados a daño

ROS: especies reactivas de oxígeno

NRF2: regulador de la transcripción llamado factor nuclear eritroide 2

MicroARN: ácido ribonucleico monocatenario de longitud entre 21 y 25 nucleótidos

lncARN: ácido ribonucleico no codificante

FISH: hibridación in situ fluorescente

qASO-PCR: reacción en cadena de la polimerasa alelo específica cuantitativa

ddPCR: PCR digital

NGS: next-generation sequencing (secuenciación génica masiva)

VAF: *variant allele frequency* (frecuencia alélica de la mutación)

AlloTPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico

RC1: primera respuesta completa

snRNPs: small nuclear ribonucleoproteins (pequeñas ribonucleoproteínas nucleares)

DNMT1: ADN metiltransferasa 1

TP53: proteína supresora de tumores p53

E2F1: factor de transcripción E2F1

STAT3: transductor de señales y activador de la transcripción 3

RB1: proteína del retinoblastoma

MEF2D: factor potenciador de miocitos 2D

MTA1: proteína asociada a metástasis 1

ER α : receptor de estrógenos alfa

HSP90: proteína de choque térmico 90

HIF1: factor inducible por hipoxia 1

AGO2: componente catalítico 2 del complejo RISC de argonauta

ÍNDICE

RESUMEN	11
ABSTRACT	12
1. INTRODUCCIÓN	14-42
1.1. Hematopoyesis	16-18
1.2. Leucemia mieloblástica aguda	18-38
1.2.1. Concepto y Leucemogénesis en la LMA	18-23
1.2.2. Etiología de LMA	23
1.2.3. Epidemiología de la LMA	24
1.2.4. Diagnóstico de la LMA	24-25
1.2.5. Clasificación de la LMA	25-27
1.2.6. Manifestaciones clínicas de la LMA	28
1.2.7. Pronóstico de la LMA	28-32
1.2.8. Tratamiento de la LMA	32-38
1.2.8.1. Tratamiento intensivo	32-34
1.2.8.2. Tratamiento menos intensivo	35-36
1.2.8.3. Tratamiento en recaída o refractariedad	36-38
1.3. LSD1 y LMA	38-48
1.3.1. LSD1: Concepto y mecanismo de acción	38-41
1.3.2. Inhibición de LSD1 como estrategia terapéutica	41-43
1.3.3. Evidencia de la inhibición de LSD1 en la LMA	43
2. HIPÓTESIS	47
3. OBJETIVOS	50
4. COMPENDIO DE PUBLICACIONES	52-83
4.1. Artículo 1	54-69
4.2. Artículo 2	71-83
5. RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS	85-95
6. RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN	97-106
7. CONCLUSIONES	110
8. LÍNEAS DE FUTURO	114
9. BIBLIOGRAFÍA	118-147
10. SUPLEMENTOS	151-155

Resumen

Las leucemias mieloblásticas agudas (LMA) constituyen el segundo tipo de leucemia más frecuente en la edad adulta, siendo la responsable de la mayor mortalidad. El estándar de tratamiento con intención curativa se basa en quimioterapia intensiva con citarabina y antraciclinas, incluyendo a menudo el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. Sin embargo, más del 50% de los pacientes no podrán optar a este tratamiento por su edad, comorbilidades u otros factores. En esta situación, hasta junio de 2021, en España, sólo estuvo disponible como tratamiento no intensivo la azacitidina en monoterapia, que ofrecía una tasa de remisiones completas inferior al 30% con una supervivencia global mediana inferior a 10 meses. Ante la necesidad de mejorar estos resultados, se han desarrollado estudios para evaluar nuevos fármacos en el tratamiento de la LMA; entre ellos, en la última década se han desarrollado múltiples estudios preclínicos investigando el papel de la inhibición de LSD1 en el cáncer, incluyendo la LMA, como una opción para tener en cuenta por el papel de la epigenética en el desarrollo de la enfermedad. Iadademstat, es una pequeña molécula con potente acción inhibidora de LSD1, que actúa demetilando los residuos lisina de la molécula histona con un efecto en la regulación de la transcripción de genes implicados en la diferenciación y proliferación celular, que mostró actividad anti leucémica en estudios preclínicos. En este trabajo, se presentan los resultados de los estudios piloto que muestran por primera vez en humanos, el perfil de seguridad de iadademstat y la actividad del fármaco. Estos estudios muestran una actividad biológica robusta (inducción rápida y sostenida de genes de diferenciación como VCAN, S100A12, LY96, CD8 y diferenciación morfológica, sobre todo en LMA monocítica o con reordenamientos KMT2A, así como reducción de blastos), tanto en monoterapia como en combinación. Ambos estudios mostraron un perfil de toxicidad manejable, fundamentalmente restringido al compartimento hematopoyético. La dosis recomendada se estableció en 140 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$ (en monoterapia) y 90 (con azacitidina). A pesar de mostrar un escaso papel clínico en monoterapia en el contexto de la LMA recaída o refractaria, se observaron más del 50% de respuestas completas, con o sin recuperación hemoperiférica, en pacientes que recibieron iadademstat en combinación con azacitidina. Estos resultados respaldan la continuación del desarrollo clínico de iadademstat en combinación con hipometilantes y otros agentes dirigidos.

Abstract

Acute myeloid leukemia (AML) is the second most frequent type of leukemia in adults and represents the leading cause of leukemia-related mortality in this population. The standard treatment with curative intent is based on intensive chemotherapy using cytarabine and anthracyclines, often followed by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. However, over 50% of patients are ineligible for this approach due to advanced age, comorbidities or other limiting factors. Until June 2021, in Spain, the only non-intensive therapeutic option available for these patients was azacitidine monotherapy, which yielded complete remission (CR) rates below 30% and a median overall survival of less than 10 months, with most patients surviving under one year. These suboptimal outcomes have driven the development of new therapeutic strategies. Among these, the inhibition of lysine-specific demethylase 1 (LSD1) has emerged as a promising avenue, based on its role in epigenetic regulation and leukemogenesis. Iadademstat is a potent, selective LSD1 inhibitor that induces demethylation of lysine residues in histone proteins, thereby modulating gene transcription involved in cellular differentiation and proliferation. Preclinical studies have demonstrated its anti-leukemic potential. This article presents the first-in-human pilot studies evaluating the safety profile and biological activity of iadademstat. These studies demonstrated strong biological effects, including rapid and sustained upregulation of differentiation-related genes (e.g., *VCAN*, *S100A12*, *LY96*, *CD8*), morphological differentiation—particularly in monocytic AML and *KMT2A*-rearranged cases—and a reduction in blast cells, both as monotherapy and in combination regimens. The toxicity profile was manageable and predominantly limited to the hematopoietic compartment. The recommended dose was established at 140 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ for monotherapy and 90 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ in combination with azacitidine. Although iadademstat alone showed limited clinical efficacy in relapsed/refractory AML, combination therapy with azacitidine resulted in complete remission in over 50% of patients, albeit often without hematologic recovery. These findings support the continued clinical development of iadademstat in combination with hypomethylating agents and targeted therapies.

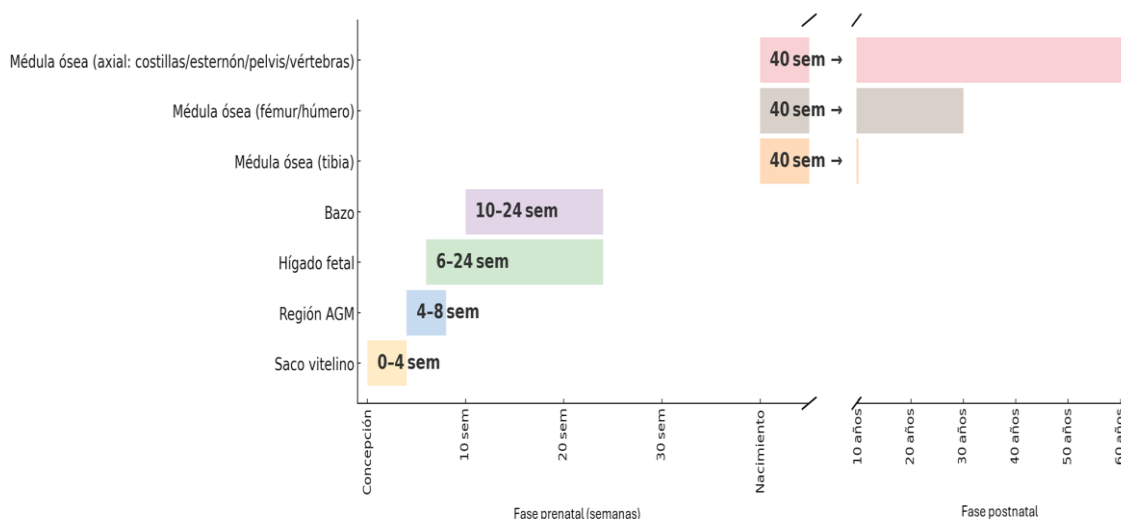
1. INTRODUCCIÓN

1.1. HEMATOPOYESIS

La hematopoyesis es el proceso fundamental de generación, maduración y proliferación continua de las células sanguíneas y del sistema inmunitario, que adquieren un determinado fenotipo a partir de células precursoras comunes e indiferenciadas que denominamos células madre hematopoyéticas (HSCs); que constituyen <0,1% de la población de la médula ósea. La sangre es uno de los tejidos de mayor índice proliferativo en el organismo; generándose entre 10 y 100 billones de células sanguíneas cada día en la médula ósea adulta para mantener las cifras estables en la periferia durante toda la vida del individuo (1-2).

La formación de las HSCs deriva inicialmente de la hoja mesodérmica del embrión, migran a las islas sanguíneas del saco vitelino y luego se desplazan al bazo, hígado y ganglios linfáticos. Posteriormente y durante toda la vida, la médula ósea se encarga de la producción principal de células sanguíneas (mielopoyesis); en la infancia, predomina en los huesos largos mientras que en los adultos se sitúa en la pelvis, vértebras y esternón [Figura 1]. La maduración, activación y proliferación de células mieloide ocurre en la médula ósea y de las linfoides ocurre en el bazo, el timo y los ganglios linfáticos (1-4).

Figura 1. Localización de la hematopoyesis en el desarrollo y edad adulta



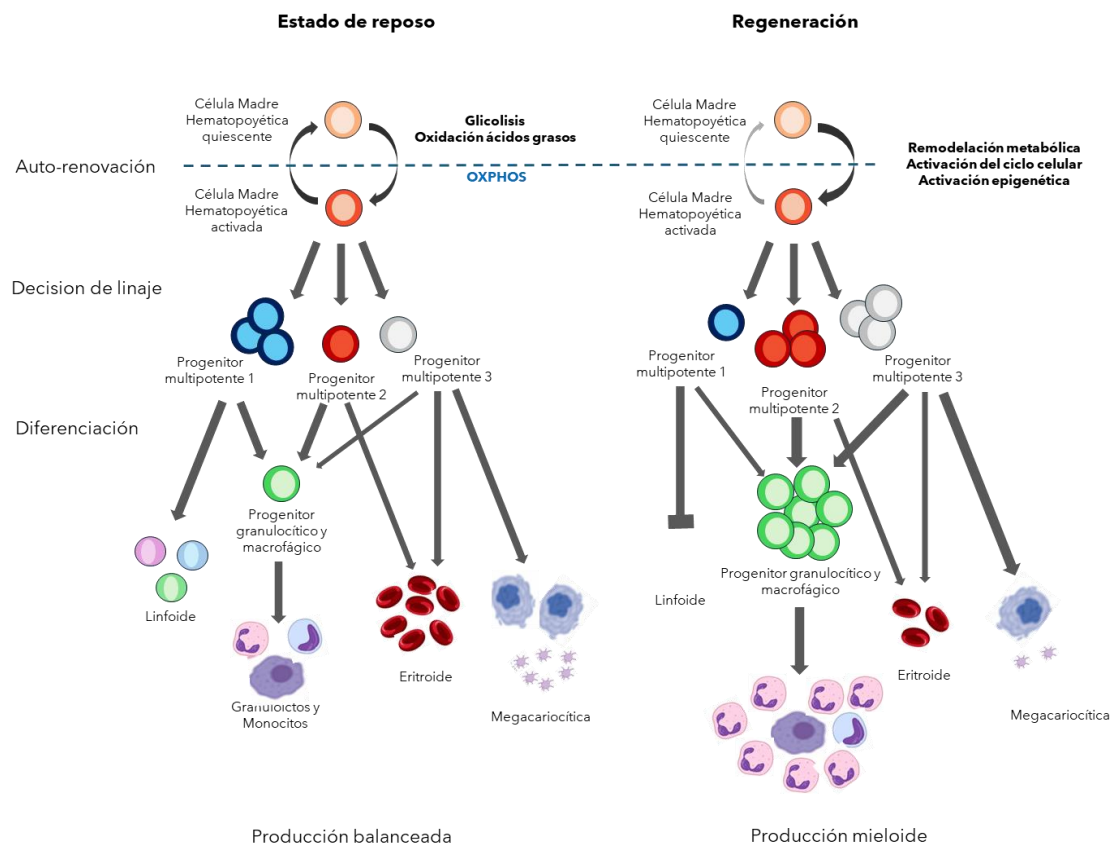
Adaptado de Pediatric Clinics of North America, 2013, 60 (6): 1273-89.

El sistema hematopoyético se organiza de manera jerárquica. Las HSCs mayoritariamente se encuentran en estado quiescente e inactivas (fase G0) para protegerse del daño genómico, debiendo equilibrar el estado de quiescencia con su capacidad de autorrenovación y diferenciación, para poder mantener la producción continua de células sanguíneas (5-9). En este proceso intervienen mecanismos intrínsecos (como la vía de unión de extremos no homólogos (NHEJ) para reparar el daño en el ADN o la regulación de proteínas inhibidoras de quinasas como p57 y p21, que mantienen las HSCs en quiescencia (6-10)) y mecanismos extrínsecos, que incluyen a las células del estroma medular (fibroblastos, osteoblastos, adipocitos, macrófagos y células endoteliales) y las sustancias que éstas liberan como, CXCL12, SCF, TGF- β . Todo ello genera un ambiente hipóxico que estabiliza el factor HIF1 α , favoreciendo el metabolismo anaeróbico (glucólisis) sobre la fosforilación oxidativa (OXPHOS); se liberan antioxidantes (FOXO, NRF2), que reducen la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) para proteger el ADN de las HSCs (11-14).

Las HSCs, se activan en respuesta a estímulos inflamatorios (como la liberación de interferones tipo I y II, IL-1, G-CSF y TPO) o señales de peligro como los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) y los asociados a daño (DAMPs), que se unen a los receptores tipo *Toll* (TLR) de las HSCs en la denominada hematopoyesis "de emergencia", induciendo la proliferación y expansión de las HSC y la diferenciación específica de subgrupos de HSCs y progenitores multipotentes (MPPs), que generan más linajes mieloides (componentes mieloides maduros que encontramos en la sangre periférica: hematíes, plaquetas, neutrófilos, monocitos, eosinófilos y basófilos) que linfoides para aumentar rápidamente la producción de células sanguíneas específicas [Figura 2]. Las HSC cambian la glucólisis por la fosforilación oxidativa para satisfacer la demanda energética; aumentan las ROS, se activan vías de señalización como p38 y MAPK favoreciendo la diferenciación y eliminación de células dañadas. Se postula que la activación prolongada de las HSC, las puede llevar a la extenuación y a la disfunción hematopoyética, predisponiendo a enfermedades malignas, por mecanismos sólo parcialmente esclarecidos por ahora.

La maduración de los progenitores hematopoyéticos se caracteriza por dos procesos fundamentales, la disminución de la autorregeneración y la adquisición de identidad de linaje específica o diferenciación; cambios que a menudo se pueden seguir mediante la expresión de proteínas en la superficie celular (citometría de flujo multiparamétrica) [Figura Supl. 1] (1, 17-18).

Figura 2. Modelo de activación de las células madre hematopoyéticas



Adaptado de Cold Spring Harb Perspect Med 2020;10:a035519

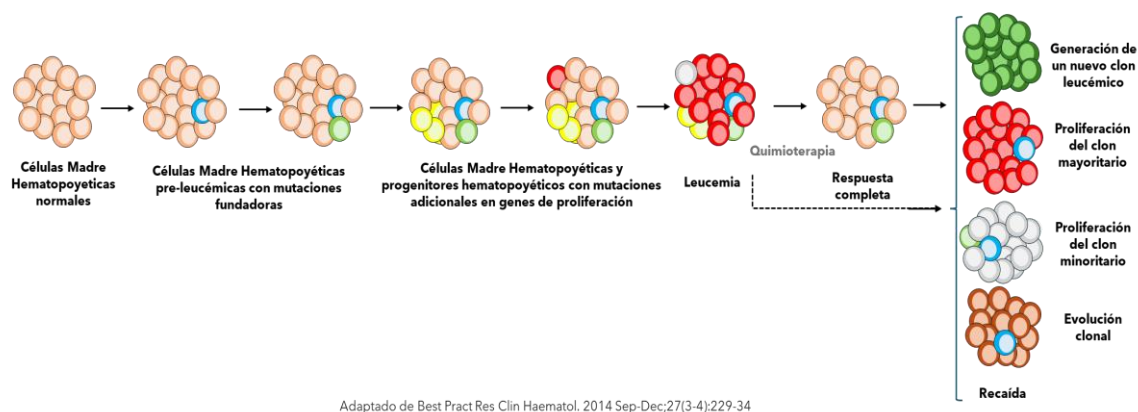
1.2. LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA

1.2.1 Concepto y leucemogénesis en la leucemia mieloblástica aguda

La leucemia aguda mieloblástica engloba un conjunto diverso de subentidades con gran heterogeneidad clínica, fenotípica y genotípica. Se caracteriza por la proliferación descontrolada de precursores mieloides inmaduros (células madre leucémicas con capacidad de quiescencia y autorrenovación excesiva y, en mayor proporción, células progenitoras multiclonales, con rasgos de diferenciación anómalos), en la médula ósea, la sangre periférica y, más raramente, en órganos extramedulares. Esta proliferación descontrolada (leucemogénesis) es consecuencia de la interacción compleja de múltiples anomalías a nivel genético, en reguladores epigenéticos, factores de transcripción, desregulación de vías de señalización y disfunción del microambiente medular (19-22).

Estudios de seguimiento clonal han demostrado que las mutaciones iniciales ocurren frecuentemente en HSCs multipotentes, que luego acumulan mutaciones adicionales que favorecen el fenotipo leucémico [Figura 4]. Esto sustenta el concepto de jerarquía leucémica, donde un subconjunto de células –conocidas como células iniciadoras de leucemia (LIC)– mantienen el clon neoplásico. La selección de determinados clones a lo largo de la evolución de la enfermedad, tanto de forma intrínseca, como debida a la presión de determinados fármacos y cambios en el estroma, supone un reto para alcanzar un tratamiento curativo en esta entidad (23-28).

Figura 3. Modelo esquemático de la adquisición de mutaciones en las HSCs pre-leucémicas que dan lugar a la LMA

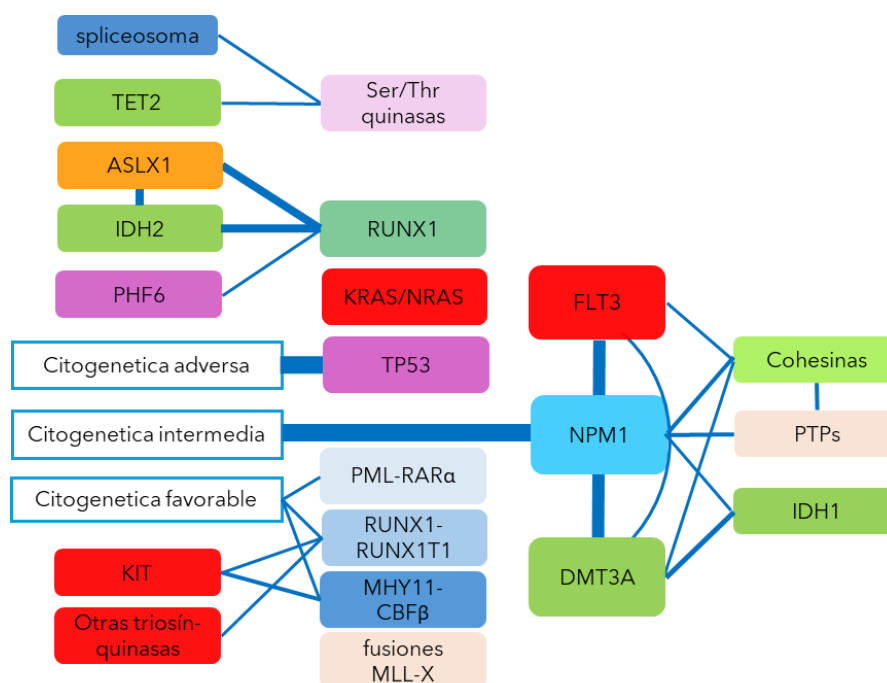


- Alteraciones genéticas y epigenéticas en la leucemogénesis de la LMA:

Las variaciones estructurales cromosómicas recurrentes como $t(15;17)(q24;q21)$, $t(8;21)(q22;q22)$ o $inv(16)(p13q22)$ entre otras, generan factores de transcripción híbridos que bloquean la diferenciación y promueven la proliferación. Están bien establecidas como marcadores diagnósticos y pronósticos [ver Tabla 5]. Sin embargo, casi el 50% de los pacientes con LMA no tiene alteraciones en el cariotipo. Los avances en las técnicas de secuenciación permitieron identificar mutaciones recurrentes en la LMA en genes como *FLT3*, *NPM1*, *CEBPA*, *TET2*, *DNMT3A*, *IDH1/2* y *TP53* entre otros, lo que mejoró la comprensión de la fisiopatología de la LMA y permitió la modificación de la clasificación de la OMS en base a los hallazgos moleculares (29). El estudio de Ley *et al.* de 2013 mostró, mediante secuenciación completa del genoma en 200 muestras de LMA, que casi todas (>95%) presentaban alguna mutación somática, se encontró una mediana de doce alteraciones genómicas en cada muestra, de las cuales una media de 3 eran mutaciones inductoras. Esto

resultó de gran relevancia en la clasificación de las LMA sin alteraciones estructurales y permitió agrupar dichas mutaciones en nueve categorías que se relacionan entre sí modificando la biología y el comportamiento clínico de la enfermedad [Figura 4]. Estos hallazgos se confirmaron en 2016 por Papaemmanuil E *et al.* (30-31) [Tabla Supl. 1, recoge las mutaciones de genes más frecuentes en la LMA, su mecanismo de acción y su efecto clínico con las referencias respectivas (38-91)]. Las mutaciones de estos genes llevan a una alteración en la función de proteínas, activando vías de proliferación, inhibiendo la apoptosis e inhibiendo la diferenciación (35-37).

Figura 4. Mutaciones recurrentes en la LMA de novo: interacción



Modificado de Ley *et al.* Cancer genome atlas AML N Engl J med 2013

La epigenética se refiere a los cambios en la expresión génica que no implican alteraciones en la secuencia del ADN. Estos cambios pueden incluir metilación del ADN, del ARN no codificante y modificaciones en las histonas. La disregulación epigenética en la LMA es un proceso complejo que contribuye al desarrollo y progresión de la enfermedad, favoreciendo una proliferación celular descontrolada, resistencia a la apoptosis y mayor supervivencia de las células leucémicas, así como ausencia de diferenciación celular y acúmulo de células inmaduras. La epigenética engloba varios procesos [Figura Supl. 2] (32-35):

- La metilación del ADN (adición de grupos metilo a las citosinas en espacios CpG): En la LMA, ciertos genes, especialmente aquellos involucrados en la regulación del ciclo celular y la apoptosis, pueden estar hipometilados o hipermetilados. La hipermetilación de los promotores de genes supresores de tumores puede llevar a su silenciamiento, favoreciendo la proliferación celular descontrolada y la inhibición de la diferenciación.
- Modificaciones de histonas: las histonas son proteínas que ayudan a empaquetar el ADN en la cromatina formando los nucleosomas. Las modificaciones post-traduccionales en las histonas, como la acetilación y la metilación, juegan un papel crucial en la regulación de la expresión génica. Por ejemplo, la acetilación de histonas generalmente está asociada con la activación de la transcripción, mientras que ciertas formas de metilación pueden estar asociadas con su represión. En la LMA, se ha observado un desequilibrio en estas modificaciones, lo que altera la expresión de genes clave.
- Los microARNs y otras especies de ARN no codificantes (lncARN), no se traducen a proteínas, pero pueden regular la expresión de otros genes (ribointerferencia) cuando se metilan, actuando como oncogenes o genes supresores de tumores en función del contexto en que se expresan. Esta expresión anómala se ha relacionado con la proliferación celular y la inhibición de la diferenciación.

No sólo las mutaciones en determinados genes, sino la expresión génica se ha relacionado con la LMA y su comportamiento clínico. Los más conocidos son:

- BAALC (8q22.2): Expresado en los progenitores CD34+ de la médula ósea. Su sobreexpresión en la LMA, que se correlaciona con la sobreexpresión de otros genes, se ha relacionado con peor pronóstico (92-97).
- ERG (21q22): Forma parte de la familia ETS de factores de transcripción. Su sobreexpresión se ha relacionado con un peor pronóstico en la LMA de riesgo citogenético intermedio (98-99).
- EVI1 (3q26.2): EVI1 codifica para una proteína con dedos de zinc, con un rol esencialmente estructural entre el ADN, el ARN, las proteínas y moléculas pequeñas, siendo esencial para la transcripción de genes que sustentan la hematopoyesis, incluyendo la autorregeneración de la HSCs. Su sobreexpresión (que podemos observar en algunas translocaciones del gen,

que dan lugar a un gen de fusión anómalo), se ha relacionado con un peor pronóstico (100-101).

- MN1 (22q12.1): Co-regulador de la transcripción. Su sobreexpresión se ha relacionado con peor pronóstico en la LMA de riesgo citogenético intermedio (102-103).
- WT1 (11p13): Se une a multitud de otras proteínas con efecto supresor de tumores. En la LMA, su sobreexpresión tiene impacto pronóstico adverso y su nivel de expresión, como herramienta de detección de enfermedad residual, ha mostrado su valor pronóstico en multitud de publicaciones (104-107).

- El microambiente de la Médula Ósea:

El microambiente de la médula ósea, o nicho hematopoyético, es esencial para el mantenimiento y regulación de la hematopoyesis normal. Está constituido por interacciones celulares, citoquinas, matriz extracelular (ECM) y vías de señalización. En la leucemia mieloblástica aguda (LMA), las células madre leucémicas alteran este entorno para favorecer su supervivencia, resistencia a la quimioterapia y evasión del sistema inmune:

- Las células estromales, osteoblastos y osteoclastos modulan la dinámica ósea y secretan factores como SDF-1, promoviendo la adhesión y proliferación leucémica (108-114).
- La sobreexpresión de IL-6, TNF- α y VEGF facilita la resistencia a la apoptosis, la inflamación y la angiogénesis tumoral (115-118).
- La ECM remodelada potencia la invasividad leucémica mediante integrinas ($\alpha\text{v}\beta 3$, $\alpha 5\beta 1$) y metaloproteinasas (MMPs), que favorecen la migración celular y la agresividad de la enfermedad (119-120).
- Diversas vías de señalización se encuentran aberrantemente activadas. La vía PI3K/AKT/mTOR regula el crecimiento y la supervivencia celular; su activación se asocia a mutaciones en FLT3 y resistencia terapéutica (121-123). La vía RAS/MAPK, comúnmente activada por mutaciones en KRAS o NRAS, impulsa la proliferación descontrolada y la resistencia a fármacos (124-125). Finalmente, las vías NOTCH y WNT, cruciales en la autorrenovación, se encuentran desreguladas, contribuyendo a la persistencia del clon leucémico y representando potenciales dianas terapéuticas emergentes (126-129).

El mejor entendimiento de todos estos mecanismos y la forma en que interaccionan requiere la incorporación de tecnologías emergentes en investigación traslacional como: La secuenciación de célula única, que permite caracterizar la heterogeneidad intratumoral, identificar subclones resistentes y estudiar la evolución clonal bajo presión terapéutica. La transcriptómica de una sola célula, que revela perfiles de expresión génica a nivel individual, permitiendo detectar trayectorias de diferenciación, subpoblaciones implicadas en la resistencia y su interacción con el microambiente. La edición génica (CRISPR/Cas9) posibilita el estudio funcional de mutaciones clave en modelos celulares y animales, facilitando el desarrollo de terapias dirigidas (130-131). Además, el diseño de organoides hematopoyéticos y xenoinjertos mejorados permite modelar de forma más precisa la interacción entre células leucémicas y el nicho medular, contorbuyendo ala mejor predicción de mecanismos de resistencia terapéutica (132,133).

1.2.2. Etiología

La mayoría de los pacientes con LMA no hay una causa identificable. No obstante, se reconoce que algunas neoplasias previas –como los síndromes mielodisplásicos, las neoplasias mieloproliferativas o la aplasia medular– pueden evolucionar a LMA, configurando las llamadas LMA secundarias (134-135). Asimismo, pacientes expuestos previamente a quimioterapia o radioterapia, especialmente a agentes alquilantes o inhibidores de la topoisomerasa II, presentan un mayor riesgo de desarrollar neoplasias mieloides relacionadas con la terapia (136). También se han descrito factores ambientales como el benceno, el tabaco o la radiación nuclear como potenciales inductores de la enfermedad (137).

Finalmente, en los últimos años, se ha puesto de manifiesto que la presencia de hematopoyesis clonal de potencial indeterminado (CHIP) en individuos sanos especialmente de edad avanzada, que afecta a genes habitualmente mutados en las neoplasias mieloides como DNMT3A, TET2, ASXL1 o TP53 entre otros, si bien no es suficiente para desencadenar una LMA (o una NMD) (139). Comprender su papel en la evolución clonal es clave para desarrollar estrategias preventivas (140).

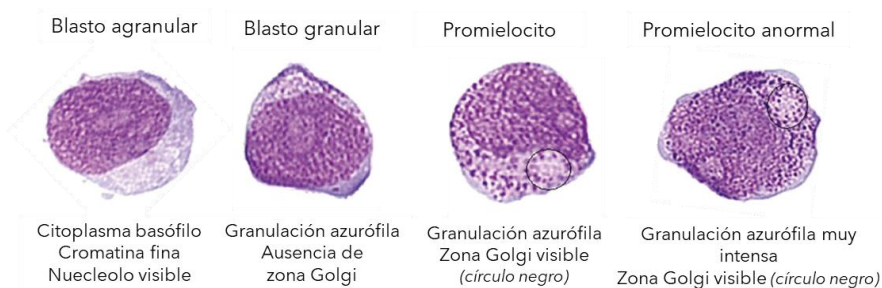
1.2.3. Epidemiología

Es una neoplasia hematológica rara que supone el 1% de todos los diagnósticos anuales de patología neoplásica. Es la segunda leucemia más frecuente en la edad adulta y representa el 80% de las leucemias agudas del adulto. Su incidencia en la última década se mantiene estable en alrededor de 1,6/100000/habitantes/año, en Estados Unidos y Europa. La incidencia es mayor en varones con una ratio 5:3 [Figura Supl. 3]. La edad mediana al diagnóstico es de 69 años (141-143). Recientemente, el registro de enfermedades oncológicas en España reveló que las neoplasias mieloides supusieron el 30,81% de todos los casos de cánceres hematológicos diagnosticados en España. De ellos, el 33,5% se correspondieron a neoplasias mieloproliferativas (NMP); el 29,8%, a síndromes mielodisplásicos (SMD); el 25,7% a leucemias mieloblásticas agudas (LMA); el 5,2% a SMD/NMP; el 2,3% a leucemias agudas de linaje ambiguo y el 3,6% restante se correspondió con casos inespecíficos (133). La frecuencia de los distintos tipos de LMA es variable en función del grupo etario y el área geográfica, además se debe tener en cuenta el impacto de la calidad de los datos de los distintos registros.

1.2.4. Diagnóstico

El diagnóstico de la LMA se basa en la identificación de las células de leucemia aguda, llamados blastos, en sangre periférica y/o médula ósea y/u otro tejido en una cantidad determinada en función de las características biológicas que la definen, de acuerdo con las nuevas clasificaciones de la OMS y la ICC (en general $\geq 20\%$). Los mieloblastos se definen en función de sus características morfológicas, del núcleo y del citoplasma [Figura 6] (144).

Figura 6. Clasificación morfológica de los blastos, promielocitos y promielocitos



Adaptado de Mufti G J et al., hematológica, 2008. 93(11):1712-1717

A ello se añade la caracterización por citometría de flujo multiparamétrica que mide la expresión aberrante de proteínas de membrana o intracelulares mediante un flurocromo unido al anticuerpo específico (145) y, el estudio genético mediante el cariotipo y la FISH, así como los estudios de biología molecular (qASO-PCR, ddPCR, NGS) para detectar mutaciones relacionadas con la LMA, lo que permite un diagnóstico integrado de la patología con implicaciones no sólo para la correcta clasificación de la enfermedad sino para su estratificación pronóstica y la estrategia terapéutica (146-149).

1.2.5. Clasificación

La clasificación de la LMA ha evolucionado desde criterios morfológicos e inmunohistoquímicos (FAB) [Tabla 1] (158-159), hacia enfoques basados en las alteraciones moleculares y genéticas. A partir de los años 80, se identificaron anomalías cromosómicas recurrentes como *t(8;21)*, *inv(16)* y *t(15;17)*, lo que permitió definir subtipos con perfiles clínicos diferenciados. Posteriormente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha actualizado sus clasificaciones incorporando progresivamente el uso de técnicas como citometría de flujo, PCR y, más recientemente, secuenciación genómica masiva (NGS), con el fin de estratificar biológicamente a los pacientes según su pronóstico (160). En 2022, se publicaron dos nuevas clasificaciones: la 5ª edición de la OMS (161,162) y la clasificación del denominado consenso internacional de expertos, cuya propuesta se conoce por sus siglas en inglés ICC (International Consensus Classification) (163). Ambas priorizan las características moleculares en la definición diagnóstica, aunque presentan algunas diferencias conceptuales [Tabla 2] (164-165), cuya discusión no es objeto de este trabajo. La integración de citología, inmunofenotipo, citogenética, biología molecular y NGS permite una estratificación más precisa, con impacto clínico relevante en el diagnóstico, pronóstico y selección terapéutica.

Tabla 1. Clasificación FAB de las LMA

Subtipo FAB	Denominación	% de casos	Citoquímica	
			Mieloperoxidasa	Esterasa
M0	LMA con diferenciación mínima	<5	-	-
M1	LMA sin maduración	15-20	+ (>3%)	-
M2	LMA con maduración	15-25	++	-
M3	Leucemia promielocítica aguda	5-10	+++	-
M4	Leucemia mielo-monocítica aguda	20	+	+
M4Eo	Leucemia mielo-monocítica aguda con eosinofilia	5-10	+	+
M5	Leucemia monocítica aguda	10-20	-	+
M6	Eritroleucemia	3-5	+	-
M7	Leucemia megacarioblástica aguda	<5	-	α-naftilesterasa +; naftilbutiratoesterasa -; Factor VIII y gP-plaquetar Ib/IIa +

Benett JM et al. Br J Haematol. 1976;33:451-458

Tabla 2. Clasificación de la OMS 2016 y 2022 y clasificación ICC 2022 de las LMA

[illegible]

1.2.6. Manifestaciones clínicas

Los pacientes con leucemia mieloblástica aguda (LMA) presentan síntomas derivados de la insuficiencia medular y la eritropoyesis ineficaz, como infecciones recurrentes, anemia, manifestaciones hemorrágicas mucocutáneas, cefalea y dolor óseo. Otros síntomas frecuentes incluyen astenia, disnea y opresión torácica, en función del grado de anemia. La coagulación intravascular diseminada (CID) es una complicación posible, especialmente en casos con el gen de fusión *PML/RAR α* o hiperleucocitosis significativa ($\geq 50-100 \times 10^9/L$) (1).

El inicio clínico suele ser rápido, desarrollándose en días o pocas semanas. Al examen físico, son comunes la palidez, equimosis, púrpura petequial o bullas hemorrágicas. En casos específicos puede observarse infiltración extramedular, como hepatoesplenomegalia, adenopatías (infrecuentes) o afectación del sistema nervioso central, particularmente en LMA con componente monocítico/monoblástico o reordenamientos del gen *MLL* en recaída. El sarcoma mieloide puede presentarse como lesiones cutáneas infiltrativas o masas sólidas, únicas o múltiples, con o sin afectación medular concomitante (1,161).

1.2.7. Pronóstico

La LMA se caracteriza por su elevada morbilidad y mortalidad, atribuibles a su rápida progresión y resistencia terapéutica. La supervivencia global a cinco años se sitúa en torno al 24%, con una mediana de supervivencia inferior a nueve meses, constituyendo así la neoplasia hematológica con peor pronóstico (166). Según datos de registros europeos, como el sueco y el alemán, las mejoras en supervivencia se relacionan con el uso de quimioterapia intensiva, la introducción de terapias dirigidas (e.g., midostaurina, quizartinib), el acceso ampliado al trasplante alogénico – incluyendo modalidades con intensidad reducida, donantes haploidénticos o sangre de cordón–, así como los avances en medidas de soporte y el mejor estado basal de los pacientes mayores (167-169).

La **edad avanzada** es un factor pronóstico adverso ampliamente documentado (170-171), en parte por la mayor comorbidad, fragilidad, y menor tolerancia al tratamiento intensivo. Sin embargo, no debe considerarse un criterio exclusivo para limitar opciones terapéuticas, dado que el riesgo biológico sigue siendo determinante en

todos los grupos de edad (172-175, 221). Los pacientes de ≥ 80 años, que podrían representar hasta un 20% de los casos, están insuficientemente representados en ensayos clínicos (172). El **estado funcional** en el momento del diagnóstico, especialmente un ECOG >2 (Paras G *et al.* entre otros), se asocia con menor supervivencia y se incluye sistemáticamente en herramientas pronósticas (176-177). Asimismo, la presencia de **comorbilidades** influye negativamente en el pronóstico, si bien algunos estudios sugieren que su impacto es menor si están controladas, siendo más relevante el estado general del paciente. El índice de comorbilidad del trasplante, con puntuaciones >3 , se ha validado por Østgård LSG *et al* o Aydin S *et al.*, entre otros, como predictor de mortalidad temprana en pacientes de edad avanzada (178-179). En la actualidad, el **riesgo biológico** constituye el principal factor pronóstico al diagnóstico. Las alteraciones citogenéticas clásicas mantienen su relevancia pronóstica [ver Tabla Supl.2] (180-182); sin embargo, la incorporación de técnicas de secuenciación masiva (NGS) ha permitido una clasificación más precisa basada, recogida en la estratificación pronóstica de la European Leukemia Net 2022 (ELN2022) (183-190). Ésta define tres grupos pronósticos según la presencia de translocaciones cromosómicas, mutaciones o co-mutaciones de impacto conocido [ver Tabla 3]: Riesgo favorable, con una mediana de supervivencia de 51 meses; Riesgo intermedio, con una mediana de supervivencia de 13 meses; Riesgo adverso, con una mediana de supervivencia de 6 a 9 meses; siendo de pronóstico muy adverso las inv3 y las mutaciones de TP53.

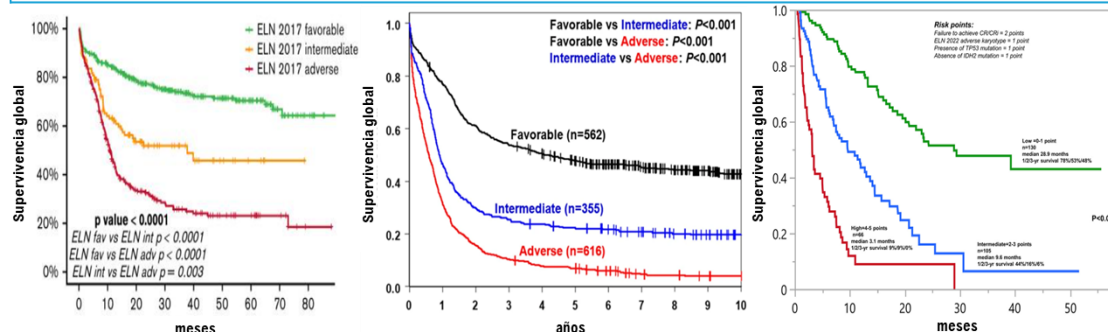
Estos datos derivan principalmente de cohortes tratadas con esquemas intensivos estándar (quimioterapia tipo “7+3”) y consolidación mediante trasplante alogénico en pacientes de riesgo intermedio o alto.

Esta clasificación no resulta aplicable en pacientes sometidos a tratamiento de baja intensidad con hipometilantes en monoterapia o en combinación con venetoclax o ivosidenib (inhibidor de IDH1), por lo que se ha propuesto recientemente en un trabajo multicéntrico liderado por Döhner *et al.* (191) una clasificación provisional que identifica tres grupos pronósticos en función de la presencia de mutaciones de TP53, NPM1A, IDH1 y la presencia o ausencia de mutaciones activadores en genes de señalización.

Se prevé que estas clasificaciones evolucionen con la incorporación de nuevos tratamientos dirigidos y el avance en el conocimiento de los mecanismos de persistencia clonal y resistencia terapéutica.

Tabla 3. Clasificación pronóstica de la LMA de acuerdo con la ELN2022 para tratamiento intensivo y de ELN2024 para tratamiento de baja intensidad

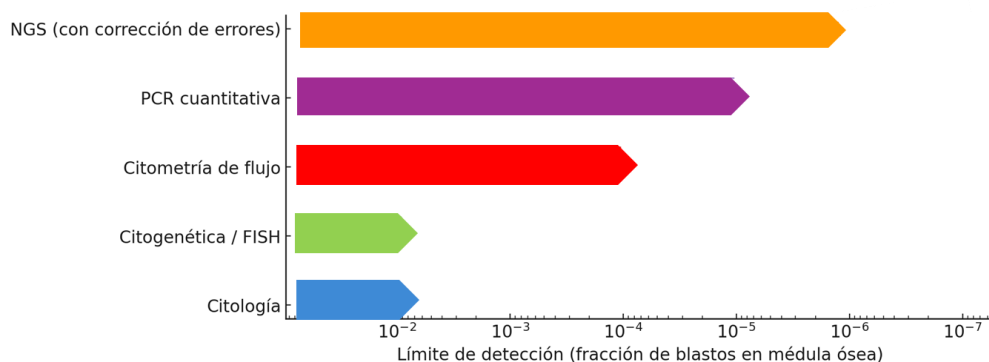
ELN2017 (tratamiento intensivo)	ELN2022 (tratamiento intensivo)	ELN2024 (tratamiento no intensivo)
Favorable	Favorable	Favorable
t(8;21)(q22;q22.1);RUNX1-RUNX1T1	t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1	Mutación NPM1 (FLT3-ITDneg, NRASwt, KRASwt, TP53wt)
inv(16)(p13.1;q22) o t(16;16)(p13.1;q22);CBFB-MYH11	inv(16)(p13.1;q22) o t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11	Mutación IDH2 (FLT3-ITDneg, NRASwt, KRASwt, TP53wt)
Mutación NPM1 sin FLT3-ITD o FLT3-ITD ^{bajo}	Mutación NPM1 sin FLT3-ITD	Mutación IDH1 (TP53wt)
Mutación bialélica de CEBPA	bZIP in-frame mutated CEBPA	Mutated DDX41 (descartar germinalidad)
		Other cytogenetic and/or molecular abnormalities‡ (FLT3-ITDneg, NRASwt, KRASwt, TP53wt)
Intermedio	Intermedio	Intermedio
Mutación NPM1 con FLT3-ITD ^{>0.5}	Mutación NPM1 con FLT3-ITD	LMA con mutaciones activadoras (FLT3-ITD y/o NRAS y/o KRAS; TP53wt)
Ausencia mutación NPM1 sin FLT3-ITD o FLT3-ITD ^{low} (sin alteraciones genéticas de mal pronóstico)	Ausencia mutación NPM1 con FLT3-ITD o FLT3-ITD ^{low} (sin alteraciones genéticas de mal pronóstico)	Otras anomalías citogenéticas o moleculares (FLT3-ITDpos y/o NRASmut y/o KRASmut; TP53wt)
t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3::KMT2A	t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3::KMT2A	
Alteraciones citogenéticas no incluidas en las otras categorías	Alteraciones citogenéticas no incluidas en las otras categorías	
Adverso	Adverso	Adverso
	t(8;16)(p11.2;p13.3)/KAT6A::CREBBP	Mutación TP53
t(6;9)(p23.3;q34.10);DEK-NUP214	t(6;9)(p23.3;q34.10);DEK-NUP214	
t(v;11q23.3);KMT2A-rearranged	t(v;11q23.3);KMT2A-rearranged	
t(9;22)(q34.1;q11.2);BCR-ABL1	t(9;22)(q34.1;q11.2);BCR-ABL1	
inv(3)(q21.3;q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2);GATA2, MECOM(EV11)	inv(3)(q21.3;q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2, MECOM(EV11); t(3q26.2;v)/MECOM(EV11)-reordenado	
-5 o del(5q); -7; -17/abn(17p)	-5 o del(5q); -7; -17/abn(17p)	
Cariotipo complejo o monosómico	Cariotipo complejo o monosómico	
Mutación RUNX1, ASXL1	Mutación ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, y/o ZRSR2	
Mutación TP53	Mutación TP53	



Adaptado de Döhner H et al., Blood 2017; Battaller A et al. Blood Adv 2022; Döhner et al. Blood 2022; Döhner H et al. Blood 2024

La **enfermedad residual detectable** (ERD) se define como la presencia de células leucémicas por debajo del umbral morfológico (<5% de blastos en médula ósea) pero detectable mediante técnicas sensibles, en ausencia de afectación extramedular (192-195). Entre las herramientas principales, destaca la citometría de flujo multiparamétrica, con una sensibilidad de 10^{-4} , útil para identificar poblaciones aberrantes y células madre leucémicas residuales; aunque presenta falsos negativos en hasta un 30% de los pacientes (196-199) y están en marcha nuevas estrategias para mejorar su valor predictivo negativo, como la detección de LSC (200-202), entre otras. La reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa con transcriptasa inversa (RT-qPCR) en población leucocitaria total de sangre periférica o médula ósea, para aquellas mutaciones específicas estables a lo largo del tiempo como *PML/RAR α* , *CBF β /MHY11*, *RUNX1/RUNX1T1* o *NPM1* (203-208), así como la PCR a tiempo real de la expresión de genes, como *WT1* (209-210), cuya sensibilidad es de 10^{-6} , permite tomar decisiones terapéuticas y ofrecer un TPH alogénico precoz en aquellos pacientes con positividad, alcanzando supervivencias prolongadas. Las tecnologías de NGS aplicadas a la ERD permiten una sensibilidad de detección variable según los casos (10^{-2} hasta 10^{-5}) [Figura 7], aunque su uso clínico aún es limitado y restringido a ensayos que sugieren que podría guiar el tratamiento dirigido de mantenimiento en presencia, por ejemplo, de mutación de FLT3 (211-215).

Figura 7. Puntos de corte de ERD en la LMA por las técnicas más comunes

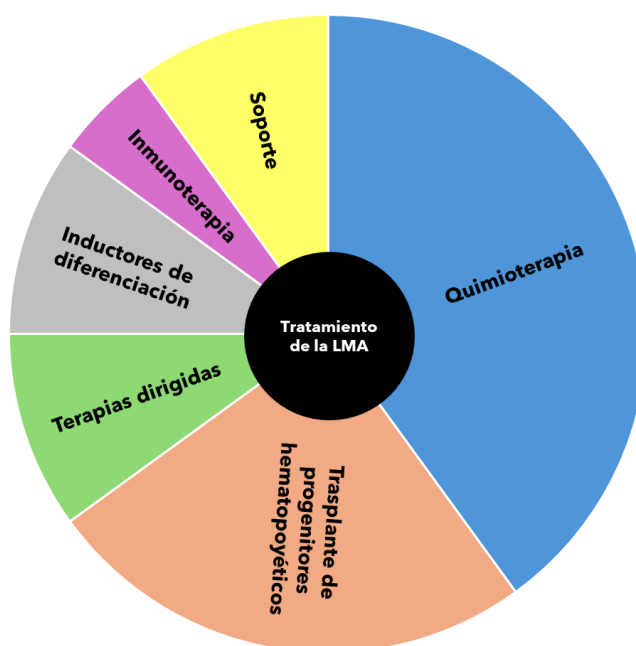


Finalmente, la secuenciación de ADN tumoral circulante (ctDNA) en sangre periférica representa una herramienta prometedora, mínimamente invasiva y con potencial predictivo de recaída de forma individualizada, como reportan Nakamura *et al.* (2019) en LMA post-ALoTPH, Liu *et al.* (2024) en población pediátrica y múltiples comunicaciones a congresos recientes; sin embargo, su implementación clínica

requiere estandarización, validación prospectiva y superación de limitaciones técnicas actuales (150-157). A pesar de las limitaciones técnicas de aplicabilidad y la universalización de sus resultados, múltiples estudios han establecido el impacto pronóstico de la ERD en la LMA y su utilidad para guiar el tratamiento una vez alcanzada la respuesta completa citológica (216-217).

1.2.8. Tratamiento

El tratamiento de la LMA se basa esencialmente en quimioterapia y debe perseguir alcanzar la respuesta completa o respuesta completa con recuperación hemoperiférica incompleta (RC/RCi), pues esto es clave para poder realizar un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico, lo que se asocia con la mayor probabilidad de alcanzar una supervivencia a largo plazo en la mayoría de los casos. En los últimos años se han aprobado nuevos fármacos en combinación y monoterapia que han mostrado mejorar la supervivencia libre de recaída y supervivencia global en algunos pacientes de alto riesgo: azacitidina y venetoclax o ivosidenib, en pacientes de edad avanzada (>60 años) o con mal estado general (ECOG>2) o comorbidades; CPX-351, en leucemias agudas secundarias; gilteritinib o quizartinib en combinación con quimioterapia intensiva en LMA con mutaciones de *FLT3* [Figura Supl. 5]. Aun así, dado el mal pronóstico global de la enfermedad, se recomienda siempre que sea posible la inclusión en ensayos clínicos.



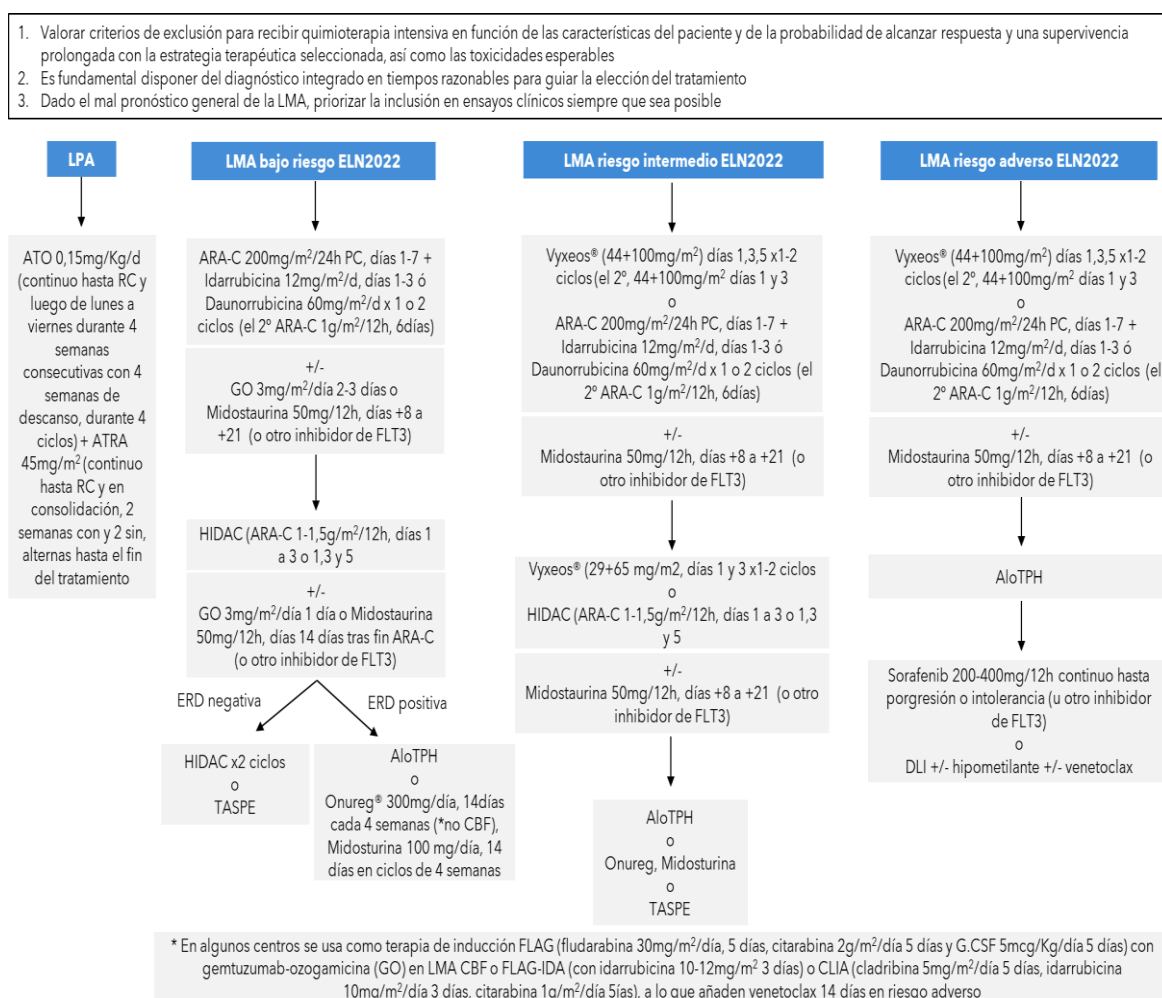
1.2.8.1. Tratamiento intensivo

El tratamiento estándar con intención curativa en la LMA se basa en quimioterapia intensiva con citarabina y antraciclinas (esquema "7+3"), que alcanza tasas de remisión completa del 60-80% en adultos jóvenes y del 30-70% en mayores de 60 años, en función del riesgo biológico (173, 221-228).

En pacientes con perfil favorable, se recomienda añadir gemtuzumab ozogamicina (GO), lo que mejora la supervivencia global (>80% a 5 años) (222-223). En casos con mutación en *FLT3*, la adición de inhibidores como midostaurina o quizartinib reduce el riesgo de recaída y mejora la supervivencia, como demostraron los ensayos RATIFY (supervivencia libre de recaída de 26,7 meses (IC95%, 19,4-no alcanzada) con midostaurina vs 15,5 meses (IC95%, 11,3 - 23,5) con placebo (P = 0.01)) y QUANTUM-First (supervivencia mediana de 31,9 meses (IC95%, 21.0-no estimable) para el brazo de quizartinib vs 15,1 meses (13,2-26,2) para el de placebo (Hazard ratio 0,78, IC95% 0,62-0,98, p=0.032)), con cutáneo y hepático, fundamentalmente, aunque clínicamente poco significativas (224-226). En LMA secundaria, el esquema convencional se sustituye por CPX-351 (vyxeos®), una formulación liposomal de citarabina y daunorrubicina con mejor perfil de eficacia en mayores de 60 años, especialmente en pacientes que reciben trasplante alogénico, con una mediana de supervivencia de 43,1 meses frente a 7,08 meses con "7+3" (227-229). Pese a citopenias más prolongadas, presenta menor toxicidad mucosa y permite su administración ambulatoria, mejorando la calidad de vida del paciente. Estudios en vida real han mostrado el mismo beneficio en pacientes menores de 60 años (230-233). La LMA se puede tratar de forma eficaz con agentes que inducen diferenciación, el paradigma de eso es la leucemia promielocítica aguda, con una supervivencia global a 5 y 10 años >90% (234-235) bajo tratamiento combinado de ATRA y ATO (234-235). Con el fin de evitar recaídas, se plantean estrategias de mantenimiento tras alcanzar la respuesta completa, que puede basarse en quimioterapia menos intensiva, hipometilantes, tratamientos dirigidos específicos, inmunoterapia o una combinación de ellos (<http://clinicaltrials.gov>) (236-237). En España sólo está aprobado y financiado Onureg® (azacitidina oral), como tratamiento de mantenimiento tras quimioterapia intensiva en pacientes que no pueden realizarse un TPH alogénico como estrategia de consolidación de la respuesta,; en base al ensayo QUAZAR, Wey AH et al., que mostró beneficio en la supervivencia mediana con

respecto a placebo de 24,7 vs 14,8 meses (HR 0,7 IC95% 0,56 - 0,86) (238). El papel del trasplante (en particular del autólogo) como estrategia post-remisión se deberá reevaluar en el futuro con la introducción de las nuevas terapias y las estrategias de mantenimiento (239-242) [ver Figura 9].

Figura 9. Recomendaciones generales para el tratamiento intensivo en la LMA



Adaptado de 2023 NCCN AML Guidelines v3; Döhner H et al. Blood 2022; Pollyea et al. Bone Marrow Transplant. 2022

En niñ@s, los esquemas de inducción son similares a los de adultos, aunque se intensifican las consolidaciones por su mayor tolerabilidad; incluyen más antraciclinas como daunorrubicina y mitoxantrone, así como etopósido u otros agentes alquilantes. A diferencia de los adultos, sólo se indica en primera línea el TPH alogénico en alto riesgo biológico, puesto que alrededor del 60-70% pueden obtener largas supervivencias sólo con la quimioterapia. Actualmente la supervivencia global a 5 años de la LMA infantil se sitúa alrededor del 70-75% (243).

1.2.8.2. Tratamiento no intensivo

A pesar de las recomendaciones de las principales guías clínicas (ESMO, NCCN, ELN) que promueven el tratamiento intensivo en pacientes sin comorbilidades, hasta el 60% de los pacientes con LMA no lo reciben por factores como edad avanzada, mal estado general o limitaciones sociales (244). En este contexto, los tratamientos epigenéticos han desempeñado un papel relevante. Éstos ejercen control sobre la leucemogénesis, por mecanismos mal esclarecidos todavía; su efecto no es permanente, por lo que se prescriben hasta progresión de la enfermedad y se cree que esto tiene relación con la corta duración de las respuestas, observada particularmente en ensayos en monoterapia (245-247). Las terapias epigenéticas actuales se fundamentan en 4 familias de fármacos, muchos de ellos están todavía en investigación:

- Inhibidores de las metiltransferasas (azacitidina y decitabina, onureg, decitabina-cedazuridina)
- Inhibidores de histona deacetilasa (panobinostat, vorinostat, pracinostat, entinostat de eficacia limitada en monoterapia)
- Inhibidores de EZH2 (en estudio)
- Inhibidores LSD1 (sin evidencia clínica contrastada)

Hasta junio de 2021, en España sólo se encontraba indicado y financiado el tratamiento con 5-azacitidina (75mg/m²/día subcutáneo o intravenoso, 7 días en ciclos de 28 días) en monoterapia, que ofrece alrededor de un 19% de respuestas completas con un beneficio en la supervivencia sobre el tratamiento de soporte de unos 4 a 6 meses, con menos de un año de supervivencia mediana. Resultados similares a los descritos con decitabina (20mg/m²/día intravenoso, 5 días en ciclos de 28 días) en monoterapia (248-252). Se han ensayado combinaciones con otros fármacos, como inhibidores de histona deacetilasa, inhibidores de FLT3, inmunoterapia (anticuerpo antiCD47, inhibidores PD1/PDL-1, anticuerpos antiCD33), por ahora sin éxito, ya sea por ineficacia o exceso de toxicidad (253). Recientemente se aprobó el empleo de decitabina-cedazuridina oral (35-100mg, 1 comprimido al día, 5 días, cada 4 semanas) para el tratamiento de pacientes con LMA previamente no tratada en pacientes no candidatos a quimioterapia intensiva con resultados de eficacia y toxicidad equivalentes a la administración parenteral de decitabina, con un perfil de administración más cómodo y eficiente (254).

La combinación de azacitidina con venetoclax (400mg/día oral, ajustado si administración conjunta con inhibidores de citocromo CIP3A4, 21-28días, en ciclos de 28 a 42 días) constituye hoy el estándar no intensivo, con tasas de respuesta del 66% y supervivencia mediana de 14,7 meses (255-256). No obstante, presenta toxicidad hematológica significativa, especialmente en los primeros ciclos (261-263), y menor eficacia en mutaciones como *FLT3*, *RAS* o *TP53* (257-259). En pacientes con mutación de *IDH1* no candidatos a quimioterapia intensiva, la combinación azacitidina-ivosidenib ha demostrado superioridad frente a azacitidina sola (supervivencia >24 meses vs 8 meses) y mejor perfil de toxicidad en el estudio AGILE (264).

Actualmente se evalúan combinaciones de baja intensidad con fármacos dirigidos, inmunoterapia y terapias celulares en dobletes y tripletes siendo la toxicidad el principal factor limitante (265-269). La LMA con mutaciones en *TP53* continúa siendo un desafío terapéutico sin tratamiento estándar establecido, que requiere de un abordaje integral entre los conocimientos preclínicos y el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas (270).

1.2.8.3. Tratamiento en recaída o refractariedad

Aproximadamente un 10-20% de pacientes jóvenes y hasta un 50% de mayores de 60 años presentan leucemia mieloblástica aguda (LMA) refractaria primaria tras dos ciclos de inducción, y entre un 50-70% de los que logran remisión completa recaen posteriormente (271). La Tabla 4 recoge los esquemas más empleados y sus resultados. Globalmente, las estrategias de rescate muestran respuestas modestas (35-58% con tratamiento intensivo y 10-20% con baja intensidad) y una mediana de supervivencia inferior al año, incluso en pacientes tratados de forma intensiva (272-287). En estos casos, se recomienda priorizar la inclusión en ensayos clínicos, siempre que el paciente sea candidato y haya sido informado del pronóstico.

Actualmente se investigan combinaciones prometedoras de venetoclax y azacitidina con otros fármacos, buscando mejorar eficacia y tolerancia. Entre las terapias dirigidas destacan los inhibidores de BCL2 (en LMA sin mutaciones activadoras), de FLT3 (en mutaciones persistentes o adquiridas) y de menina (en mutaciones de *NPM1*, reordenamientos de *KMT2A*, *NUP98* y vía *MEIS1*). También se ha explorado la inmunoterapia con: Anticuerpos conjugados, como gemtuzumab ozogamicina (anti-CD33 con caliqueamicina), con eficacia limitada (26% de respuestas completas,

mediana de duración ~11 meses) y toxicidad extramedular (288-289); Anticuerpos biespecíficos, como flotetuzumab (anti-CD3/CD123), con respuestas limitadas ~20% y toxicidad relevante (290); Inhibidores de checkpoint (proteínas reguladoras de la respuesta inmune mediada, que cuando se sobre expresan reducen a fagocitosis mediada por linfocitos T), con eficacia aún escasa en LMA (291) y Terapias CAR-T/NK, dirigidas a antígenos como CD33, CD123 o CCL1, que no han logrado de momento resultados consistentes, aunque se investigan nuevas dianas y constructos para abordar la heterogeneidad biológica de la LMA (291-292).

Tabla 4. Tratamientos empleados más habitualmente en la LMA recaída o refractaria

Esquema de tratamiento	Respuestas (RC/RCi)	Mediana de supervivencia	Indicación actual y futuro	Referencia
FLAG-IDA fludarabina 30mg/m ² /día, 5 días, citarabina 2g/m ² /día 5 días, idarubicina 10-12mg/m ² 3 días y G-CSF 5mcg/Kg/día 5 días	~30-56%	Mediana supervivencia ~9-15 meses	Buen estado general, sin comorbidades en recaída >6-12meses, candiidtos a TPH alogénico. Combinaciones con otras terapias en ensayos clínicos.	253-254
FLAG-IDA+Venetoclax (fase 1-2)	~72% (69% enfermedad residual negativa)	Seguimiento corto, la supervivencia global al año no se alcanzó en los pacientes trasplantados	Buen estado general, sin comorbidades en recaída >6-12meses, candiidtos a TPH alogénico	258
MEC mitoxantrone 6mg/m ² /día, 6 días Etopósido 80mg/m ² /día, 6 días citarabina 1g/m ² /día 6 días,	~35-66%	Mediana de supervivencia ~9 meses	Buen estado general, sin comorbidades en recaída >6-12meses, candiidtos a TPH alogénico	255
HAM-S Citarabina 1-3g/m ² /día 4 días Mitoxantrone 10mg/m ² /día 4días (alternos con cirabina)	~24-50% según riesgo citogenético	Mediana de supervivencia libre de evento 7meses	Buen estado general, sin comorbidades en recaída >6-12meses, candidatos a TPH alogénico. Combinaciones con otras terapias en ensayos clínicos.	256-257
Gilteritinib 120mg/día continuo (ADMIRAL, fase 3, randomización3:1 frente a quimioterapia de rescate)	~34%	En comparación con mejor terapia de rescate, 9.3 vs 5.6 meses; HR=0.64; p=0.0004; en los pacientes trasplantados la supervivencia a 2 años es mejor (68% vs 47%)	Idealmente como puente a TPH alogénico. Más pacientes llegan al TPH en comparación con quimioterapia estándar y mejor supervivencia. Si ERD negativa peri-trasplante no hay beneficio del mantenimiento post-TPH. Ensayos en combinación pre y post-TPH.	259-260
Quizartinib 60mg/día continuo (QuANTUM-R)		En comparación con mejor terapia de rescate, 6.2 meses vs 4.7 meses con quimioterapia (HR=0.76; p=0.02)	Idealmente como puente a TPH alogénico. Ensayos en combinación pre y post-TPH para mejorar resultados	261
Ivosidenib 500mg/día continuo (Fase 1-2)	~30%	Mediana de respuestas 7-9 meses	Idealmente como puente a TPH alogénico y mantenimiento posterior. Ensayos en combinación pre y post-TPH para mejorar resultados	262
Enasidenib 100mg/día continuo (Fase 1-2)	~40%	Mediana duración respuesta 5.8 meses Mediana supervivencia global 9.3 meses	Idealmente como puente a TPH alogénico y mantenimiento posterior. Ensayos en combinación pre y post-TPH para mejorar resultados	263
Venetoclax+Hipometilante posología estándar	~40-50%	Mediana de supervivencia 12.8 vs 7.3 meses con azacitidina monoterapia (p = 0.059)	Pacientes con peor estado general, más mayores o con comorbidaes y/o recaídas <6-12meses en jóvenes. Combinaciones con terapias dirigidas en ensayos clínicos.	264-265

Adicionalmente, es fundamental añadir todas las medidas de soporte que ayuden a reducir la toxicidad y complicaciones incluyendo: la profilaxis antimicrobiana (antifúngicos, antivirales o antibióticos) y tratamiento antibiótico de amplio espectro (ECIL-10 Recommendations 2024), el uso de factores estimulantes de colonias hematopoyéticas tras alcanzar la respuesta completa (*NCCN Myeloid Growth Factors* 2024), la adecuación de intervalos adecuados entre ciclos hasta recuperación hematológica, el soporte transfusional adecuado confrome a las guías internacionales (*AABB Clinical Practice Guideline*), el tratamiento antiemético (*ASCO Antiemetic*

Guideline Update 2020), el acceso a unidades de cuidados intensivos para todos los pacientes en tratamiento, el ajuste de los tratamientos en función de las interacciones farmacológicas, la aplicación de las medidas de aislamiento e higiénico-dietéticas personalizadas o el soporte psicológico, fisioterapéutico o social según necesidad.

A pesar de las mejoras obtenidas con el tratamiento en la última década, se debe ampliar el entendimiento de los mecanismos implicados en la leucemogénesis identificando nuevas dianas de tratamiento y establecer nuevas combinaciones de fármacos en base a la heterogeneidad biológica de la enfermedad y de forma individualizada al diagnóstico y en la evolución de la enfermedad

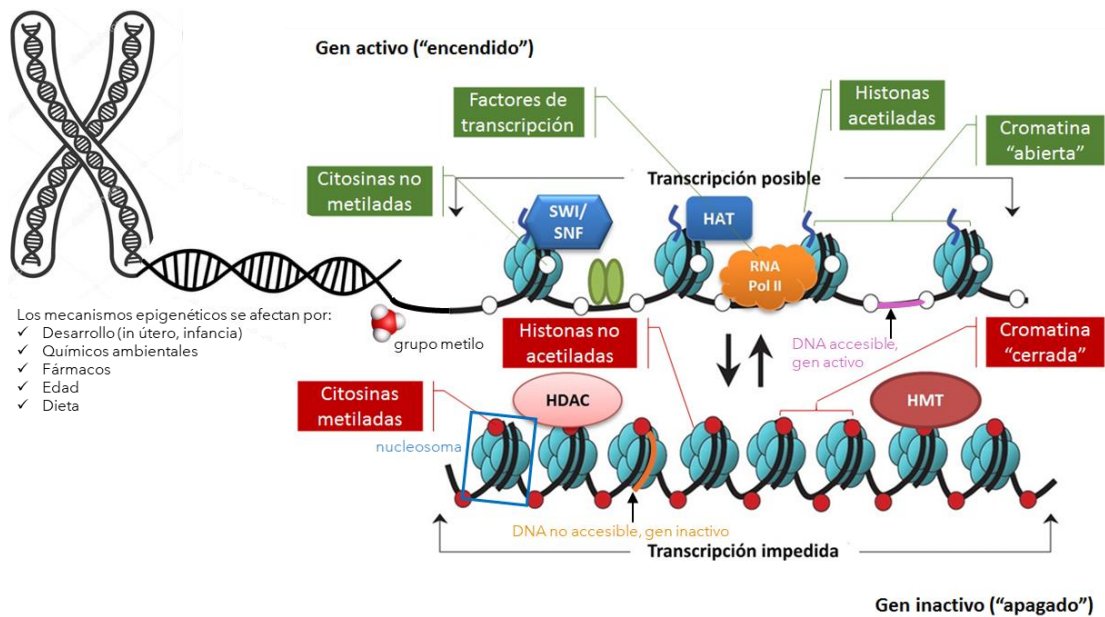
1.3. LSD1 y LMA

1.3.1. LSD1: Concepto y mecanismo de acción

Los factores de transcripción y los modificadores de la cromatina desempeñan un papel fundamental en la programación y reprogramación de los estados celulares durante el desarrollo, así como en el mantenimiento del perfil transcripcional adecuado de la célula. Tras unirse al ADN, los factores de transcripción reclutan complejos coactivadores o correpresores, que están compuestos, en parte, por enzimas modificadoras de la cromatina que pueden facilitar o inhibir la transcripción mediante la modificación covalente de las colas de histonas. La metilación, es una de estas modificaciones y puede ocurrir tanto en residuos de arginina como de lisina. A diferencia de la acetilación, no altera la carga neta de la cromatina, sino que genera nuevos sitios de anclaje para el reconocimiento y la unión de las denominadas proteínas lectoras [Figura 10]. Tanto las regiones promotoras como las potenciadoras están sujetas a metilación de lisina, la cual suele asociarse positivamente con la transcripción activa. Existen dos familias de demetilasas de histonas: la familia de dominio Jumonji, que es la más amplia, y la familia de demetilasas específicas de lisina (LSD) (293).

La desmetilasa específica de lisinas 1 (LSD1, también conocida como KDM1A, BHC110 o AOF2) fue identificada en 2004 como la primera enzima capaz de desmetilar histonas. Es una flavoproteína nuclear dependiente de FAD, que elimina grupos metilo de residuos de lisina en la cola H3 de las histonas, actuando principalmente sobre H3K4 demetilada o monometilada (H3K4me_{2/1}) y, en

Figura 10. Esquema que muestra la metilación del ADN



Adaptado de Bannister AJ, et al. Cell Res. 2011 Mar;21(3):381-95.

determinados contextos, sobre H3K9 metilada (294). A través de esta reacción oxidativa, que genera formaldehído, LSD1 ejerce habitualmente una función represora de la transcripción: al eliminar la metilación activadora de H3K4, induce una configuración de la cromatina más compacta, favoreciendo el silenciamiento génico. La inhibición de LSD1 mediante RNAi ha demostrado incrementar los niveles de H3K4 metilada y activar la expresión de genes diana, confirmando su papel como co-represor transcriptómico mediante modificaciones epigenéticas [Figura 11] (295).

Su interacción con otras proteínas la estabiliza y facilita su actividad enzimática. Funcionalmente, LSD1 actúa integrada en complejos multiproteicos epigenéticos, siendo esencial para el complejo co-represor CoREST, formado por LSD1, el cofactor RCOR1 (CoREST) y las desacetilasas de histonas (HDAC1/2). La asociación con CoREST es crítica para la función de LSD1 en la cromatina: CoREST ancla y estabiliza LSD1 sobre nucleosomas, promoviendo la represión transcripcional mediante la desmetilación de H3K4 de forma efectiva, actividad para la que LSD1 sola no es eficiente (296-297). Además, LSD1 interactúa con factores de transcripción que contienen dominios SNAG, como GFI1/GFI1B en hematopoyesis o SNAIL en células epiteliales. A través de sus secuencias N-terminales, que mimetizan la cola N-terminal de la histona H3, estos factores reclutan LSD1 y el complejo CoREST/HDAC a regiones promotoras o potenciadoras específicas, integrando la represión génica mediada por

unión al ADN con la regulación epigenética mediante desmetilación de histonas (298-299). En determinados contextos, LSD1 puede ejercer funciones coactivadoras. Por ejemplo, en genes regulados por el receptor de andrógenos, la variante neuronal específica LSD1-8a desmetila marcas represivas como H3K9me2, facilitando la activación transcripcional inducida por hormonas (300). Además de sus sustratos histónicos, LSD1 desmetila proteínas no histónicas como DNMT1, p53, E2F1, STAT3, RB1, MEF2D, MTA1, ER α , HSP90, HIF1 y AGO2, modulando así diversos procesos celulares (304).

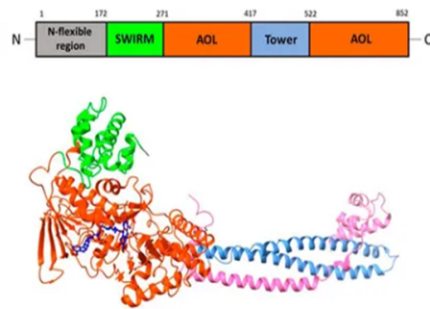
En la hematopoyesis, LSD1 controla la formación de hemangioblastos (derivados de las células del mesodermo), la célula progenitora capaz de dar lugar a progenitores hematopoyéticos y endoteliales. LSD1 y su correpresor CoREST modulan la diferenciación hematopoyética a través de las interacciones con GFI1 y GFI1b, factores esenciales para la proliferación, diferenciación y supervivencia de las células sanguíneas (318-321). Estudios pre-clínicos, *in vitro* e *in vivo*, han mostrado que la eliminación condicional de LSD1 en la médula ósea adulta conduce a un fallo rápido de la hematopoyesis multilínea en su diferenciación terminal (granulopoyesis, eritropoyesis y trombopoyesis) y se reduce la capacidad de autorrenovación de células madre hematopoyéticas. Este efecto desaparece al revertir la inhibición (295, 322-326).

En conjunto, LSD1 es un regulador epigenético versátil, clave para la modificación dinámica de marcas de histonas y la interacción con complejos co-activadores o co-represores, coordinando programas de expresión génica. Su actividad es esencial en procesos biológicos fundamentales como el desarrollo embrionario, el mantenimiento de las células madre (301), la diferenciación específica tisular, la inflamación, la plasticidad neuronal, la termogénesis, la adipogénesis y el metabolismo (302) [Figura11]. Persisten interrogantes sobre los roles específicos de LSD1 en distintos tipos celulares específicos, incluyendo la identificación de tejidos en que sus funciones estructurales podrían ser más relevantes que su actividad enzimática o sobre cómo su inhibición farmacológica interfiere en sus interacciones con cofactores y la organización de la cromatina (303).

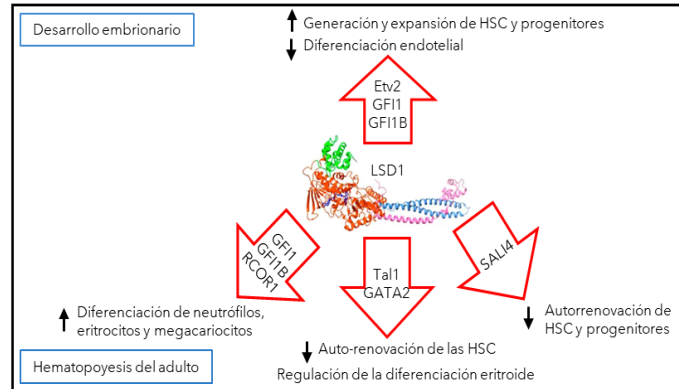
Figura 11. Estructura de LSD1 y sus funciones en la hematopoyesis

Organización estructural de LSD1 con región N-flexible (en gris), dominios SWIRM (en verde), las dos partes AOL (en naranja) y la torre (en azul claro).

Debajo, la estructura por rayos X del complejo LSD1/CoREST con las partes de LSD1 en los mismos colores y la parte CoREST (en rosa) y el cofactor FAD dentro del dominio AOL (en azul oscuro)



Función compleja de LSD1 en la hematopoyesis: En el desarrollo embrionario, LSD1 promueve la expansión y maduración de las HSC y progenitores hematopoyéticos regulando la expresión de Evt2 y silenciando genes implicados en la diferenciación endotelial mediante la unión a GF11 y 1B. En la hematopoyesis adulta, LSD1 limita la capacidad de autorrenovación de la HSC a través de la proteína SALike4 y la unión de Tal1; al mismo tiempo promueve la diferenciación hematopoyética a células maduras a través de la unión específica a RCOR1/CoREST y GF11,GF1B; adicionalmente el complejo LSD1-Tal1 regula la diferenciación eritroide a través de la unión de GATA2



Modificado de Magliulo D, et al. Front Oncol. 2018

1.3.2. Inhibición de LSD1 como estrategia terapéutica

La inhibición de LSD1 constituye un área de creciente interés en la investigación biomédica, especialmente en oncología y en enfermedades neurológicas, tanto neurodegenerativas como psiquiátricas. LSD1 se encuentra frecuentemente sobreexpresada en diversos tumores sólidos, incluidos los de pulmón, mama, próstata, tracto gastrointestinal, así como en leucemias, participando en el bloqueo de la diferenciación celular y en el mantenimiento de las propiedades de células madre tumorales. Esta sobreactividad favorece la proliferación, invasividad y potencial metastásico de las células tumorales, correlacionándose con fenotipos agresivos (304). Dado su papel en el silenciamiento epigenético, LSD1 se ha consolidado como una diana terapéutica prometedora, especialmente en cánceres dependientes de un bloqueo en la diferenciación celular. Desde finales de la década de 2000, se han desarrollado múltiples inhibidores de LSD1, divididos principalmente en dos grupos [Tabla 8] (305-307). El primero agrupa inhibidores covalentes derivados de la tranilcipromina, como iadademstat (ORY-1001), GSK2879552, bomedemstat (IMG-7289) o INCB059872, que se unen irreversiblemente al cofactor FAD, bloqueando la actividad enzimática de LSD1 y permitiendo reprogramar la expresión génica (308, 304). El segundo grupo comprende inhibidores no covalentes,

como seclidemstat o CC-90011, que modulan LSD1 mediante interacciones reversibles con cofactores o proteínas asociadas (304).

Los estudios preclínicos han demostrado que estos fármacos pueden restaurar marcas represivas en la cromatina y producir cambios transcripcionales que inhiben protooncogenes, inducen genes de diferenciación, y desencadenan detención del ciclo celular, senescencia y apoptosis en células tumorales. Las neoplasias con fenotipo indiferenciado parecen ser particularmente sensibles a estos agentes (308, 317).

Tabla 8. Principales estudios pre-clínicos con inhibidores de LSD1

Fármaco	Tipo de fármaco	Enfermedad	Función celular	Referencia
ORY1001	Derivado de la tranilcipromina (reversible)	LMA	En fases 1, un compuesto relacionado (OG86) promueve diferenciación in vitro y retrasa la leucemogénesis MLL-AF9 in vivo	286, 310
GSK2879552	Derivado de la tranilcipromina (reversible)	Carcinoma escamoso célula pequeña de pulmón, LMA	En fases 1. Efecto citostático en múltiples líneas in vivo y in vitro	290
RN-1	Derivado de la tranilcipromina (reversible)	Enfermedad células falciformes, LMA	Induce la síntesis de hemoglobina fetal con disminución de la enfermedad en ratones. Muestra diferenciación, apoptosis y crecimiento comprometido in vitro e in vivo en LMA.	297
ORY2001	Derivado de la tranilcipromina (reversible)	Enfermedad Alzheimer	Inhibidor dual de LSD1/MAO. Rescata defectos de memoria y aprendizaje en modelos de ratón	310
SP2509	Benzohidracida (irreversible)	Sarcoma Ewing, LMA	Induce diferenciación, apoptosis y compromete el crecimiento in vivo e in vitro; se muestra sinergia con panobinostat	309
Namolina	Propargilamina no peptídica (irreversible)	Cáncer próstata	Secuestra la proliferación	281
CBB1007/CBB1003	Anclaje químico no peptídico (irreversible)	Carcinoma escamoso SOX2+	Secuestro celular y inducción diferenciación	287
2d	Análogo no poliamina (irreversible)	LMA	Inhibe el crecimiento celular, produce cambios globales en la cromatin, a transcripción y la reexpresión de genes silenciados de forma aberrante	308

Adaptado de Maiques-Diaz A et. al. Epigenomics 2016

Estudios preclínicos han observado que la inhibición de LSD1 aumenta los niveles de hemoglobina fetal (HbF) en células eritroides, constituyendo una potencial estrategia terapéutica para hemoglobinopatías como la anemia falciforme (327).

La LMA es el contexto oncológico donde más evidencia se ha acumulado sobre el papel patogénico de LSD1 y el potencial terapéutico de sus inhibidores. LSD1 está sobreexpresada en fenotipos inmaduros, como LMA con reordenamientos de KMT2A (MLL) o leucemia promielocítica aguda. Su actividad tiene un doble impacto: regula epigenéticamente la represión de genes supresores tumorales y mantiene las propiedades de autorrenovación de las células madre leucémicas, contribuyendo así a la persistencia de células leucémicas residuales y a la recaída de la enfermedad. La inhibición de LSD1 se postula como estrategia terapéutica mediante dos mecanismos

principales: revertir la represión génica aberrante promoviendo la diferenciación de las células leucémicas y reactivar genes supresores tumorales previamente silenciados (328-331).

Datos preclínicos han demostrado que inhibir LSD1 reduce la capacidad de injerto de las células madre leucémicas y potencia el efecto de agentes como ATRA, evidenciando sinergias terapéuticas (328). En modelos in vitro, se ha observado que LSD1 colabora con oncoproteínas como MLL en la activación de genes clave (e.g., HOXA9, MEIS1), bloqueando la diferenciación mieloide. Su supresión, por RNAi o inhibidores, induce diferenciación y apoptosis en células leucémicas con reordenamientos KMT2A, sin afectar significativamente a células madre hematopoyéticas normales (329-331). Otros estudios confirman que tanto la depleción genética como la inhibición farmacológica de LSD1 inducen la diferenciación de blastos leucémicos hacia granulocitos/macrófagos, junto con la expresión de marcadores mieloides (CD11b, CD86) y la pérdida de capacidad de autorrenovación leucémica (332). En modelos murinos, la inhibición de LSD1 con GSK2879552 ha prolongado significativamente la supervivencia en leucemias agresivas, reactivando redes transcripcionales de diferenciación y aumentando la accesibilidad cromatínica global, activando factores como PU.1 y C/EBP α (326). Además, se han identificado sinergias potenciales con fármacos como citarabina, venetoclax, gilteritinib o inhibidores de histona deacetilasa, sugiriendo que las terapias combinadas podrían optimizar el tratamiento de la LMA (333-334).

1.3.3. Iadademstat (ORY-1001)

Iadademstat (ORY-1001) es un inhibidor selectivo y covalente de la demetilasa-1 específica de lisinas (LSD1/KDM1A) que bloquea irreversiblemente el dominio catalítico de LSD1 e interfiere con su interacción con complejos represores como GFI1/CoREST, lo que facilita la acetilación y transcripción de genes de diferenciación (334-336). ORY-1001 ha mostrado eficacia preclínica en inducir diferenciación y reducir la proliferación en modelos de LMA dependientes de LSD1, especialmente en leucemias con reordenamientos de KMT2A y mutaciones en NPM1 (337-343). En base a estos resultados, ORY-1001 representa una estrategia prometedora en el tratamiento de la LMA.

2. HIPÓTESIS

Hipótesis

Estudios preclínicos han establecido una sólida justificación para el uso de LSD1 en pacientes con leucemia mieloide aguda.

Estudios preclínicos han establecido que la inhibición de LSD1 con iadademstat tiene el potencial de superar el bloqueo de diferenciación característico de la LMA, atacando mecanismos epigenéticos clave, favoreciendo la diferenciación celular y reduciendo la carga tumoral en estudios in vitro e in vivo en modelos murinos.

Con estas premisas, en estos trabajos se pretende mostrar por primera vez en humanos que iadademstat es capaz de inhibir LSD1 en pacientes con LMA, que es capaz de inducir diferenciación en los blastos y que tiene actividad antileucémica medible en monoterapia en pacientes con LMA avanzada (primer trabajo) y en combinación con azacitidina (segundo trabajo) con un perfil de seguridad aceptable.

3. OBEJTIVOS

3. Objetivos

3.1. Objetivo principal

1. Determinar la seguridad de la administración de inhibidores de LSD1, en monoterapia y en combinación, en pacientes con leucemia aguda mieloblástica

3.2. Objetivos secundarios

1. Mostrar la capacidad de inhibición de LSD1 en pacientes con LMA tratados con idademstat, por primera vez en humanos (farmacocinética y farmacodinámica)
2. Analizar la eficacia de la inhibición de LSD1 con iadademstat en pacientes con leucemia aguda mieloblástica, particularmente en combinación con el estándar (correlacionar con 1)
3. Determinar la dosis óptima de iadademstat en combinación con el estándar de tratamiento aprobado y financiado en España en el momento del estudio (azacitidina)

4. COMPENDIO DE PUBLICACIONES

4.1. Artículo 2

First-in-Human Phase I Study of Iadademstat (ORY-1001): A First-in-Class Lysine-Specific Histone Demethylase 1A Inhibitor, in Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. By Olga Salamero, Pau Montesinos, Christophe Willekens, Jose Antonio Pérez-Simón, Arnaud Pigneux, MD, Christian Recher, Rakesh Popat, Cecilia Carpio, Cesar Molinero, Cristina Mascaro, Joaquim Vila, M. Isabel Arevalo, Tamara Maes, Carlos Buesa, Francesc Bosch and Tim C. P. Somervaille. J Clin Oncol, Sept 2020, 38:4260-4273. doi: 10.1200/JCO.19.03250.

URL: <https://ddd.uab.cat/record/252982>

First-in-Human Phase I Study of Iadademstat (ORY-1001): A First-in-Class Lysine-Specific Histone Demethylase 1A Inhibitor, in Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia

Olga Salameo, MD¹; Pau Montesinos, MD^{2,3}; Christophe Willekens, MD⁴; José Antonio Pérez-Simón, MD, PhD^{5,6}; Arnaud Pigneux, MD, PhD⁷; Christian Récher, MD, PhD⁸; Rakesh Popat, MB, BS, PhD⁹; Cecilia Carpio, MD¹; César Molinero, MD, PhD¹⁰; Cristina Mascaró, PhD¹⁰; Joaquim Vila¹⁰; M. Isabel Arévalo, PhD¹⁰; Tamara Maes, PhD¹⁰; Carlos Buesa, PhD¹⁰; Francesc Bosch, MD, PhD¹; and Tim C. P. Somerville, MBBS, PhD^{11,12}

abstract

PURPOSE Iadademstat is a novel, highly potent, and selective inhibitor of LSD1 (KDM1A), with preclinical in vitro and in vivo antileukemic activity. This study aimed to determine safety and tolerability of iadademstat as monotherapy in patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia (R/R AML).

METHODS This phase I, nonrandomized, open-label, dose-escalation (DE), and extension-cohort (EC) trial included patients with R/R AML and evaluated the safety, pharmacokinetics (PK), pharmacodynamics (PD), and preliminary antileukemic activity of this orally bioavailable first-in-class lysine-specific demethylase 1 inhibitor.

RESULTS Twenty-seven patients were treated with iadademstat on days 1 to 5 (5-220 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$) of each week in 28-day cycles in a DE phase that resulted in a recommended dose of 140 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ of iadademstat as a single agent. This dose was chosen to treat all patients ($n = 14$) in an EC enriched with patients with MLL/KMT2A-rearranged AML. Most adverse events (AEs) were as expected in R/R AML and included myelosuppression and nonhematologic AEs, such as infections, asthenia, mucositis, and diarrhea. PK data demonstrated a dose-dependent increase in plasma exposure, and PD data confirmed a potent time- and exposure-dependent induction of differentiation biomarkers. Reductions in blood and bone marrow blast percentages were observed, together with induction of blast cell differentiation, in particular, in patients with MLL translocations. One complete remission with incomplete count recovery was observed in the DE arm.

CONCLUSION Iadademstat exhibits a good safety profile together with signs of clinical and biologic activity as a single agent in patients with R/R AML. A phase II trial of iadademstat in combination with azacitidine is ongoing (EudraCT No.: 2018-000482-36).

J Clin Oncol 38:4260-4273. © 2020 by American Society of Clinical Oncology

Creative Commons Attribution Non-Commercial No Derivatives 4.0 License 

ASSOCIATED CONTENT

Data Supplement Protocol

Author affiliations and support information (if applicable) appear at the end of this article.

Accepted on September 8, 2020 and published at ascopubs.org/journal/jco on October 14, 2020; DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.19.03250>

INTRODUCTION

Acute myeloid leukemia (AML) is a hematologic malignancy characterized by a myeloid lineage differentiation block.¹⁻³ It remains, for the most part, an incurable disease, especially in the elderly, and new approaches to treatment are required, including those that promote differentiation.⁴⁻¹⁰ Epigenetic dysfunction has a central role in AML pathology, as evidenced by recurrent mutations in transcription factors and epigenetic regulators.¹¹⁻¹⁴ Certain regulators are under evaluation as therapeutic targets, including lysine-specific demethylase 1 (LSD1), which serves a dual role in hematopoiesis. It exhibits demethylase activity versus monomethylated and dimethylated lysine residues on histone tails¹⁵ as well as scaffolding activity,

which facilitates recruitment of histone deacetylase to sites on chromatin where SNAG domain transcription factors such as GFI1 and GFI1B are bound.¹⁶ LSD1 is highly expressed in hematopoietic stem cells and myeloblasts, and is necessary for proliferation and terminal differentiation during normal hematopoiesis.¹⁷ Preclinical studies have revealed that LSD1 sustains the differentiation block in certain molecular subtypes of AML, in particular, MLL-translocated AML, and is required for leukemic stem cell potential.¹⁸⁻²² Targeting LSD1 in AML may serve to promote differentiation of leukemic blasts.

Iadademstat (ORY-1001) is a highly selective and potent covalent inhibitor of LSD1, which induces differentiation of AML cells in vitro at low concentrations

ASCO

4260 Volume 38, Issue 35

Journal of Clinical Oncology

CONTEXT

Key Objectives

To evaluate the safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and preliminary antileukemic activity of iadademstat in acute myeloid leukemia.

Knowledge Generated

Iadademstat exhibits a good safety profile together with signs of clinical and biologic activity as a single agent in patients with relapsed or refractory AML.

Relevance

Current treatment options in AML fail to cure the majority of patients, in particular those not fit for intensive chemotherapy, and novel therapies are required. Ongoing studies are investigating the combinatorial use of iadademstat with azacitidine to further delineate its activity in AML.

(< 1 nM) and compromises leukemic stem cell capacity in preclinical models of AML. Iadademstat induces a monocyte/macrophage differentiation gene signature in AML cell lines, and induction of differentiation biomarkers correlates with reduction of tumor growth in rodent leukemia xenografts. Iadademstat has excellent oral bioavailability, excellent target exposure, and promising antitumor activity in vivo.²³ We report a first-in-human dose-escalation (DE) and extension-cohort (EC) phase I study with iadademstat in patients with refractory or relapsed (R/R) acute leukemia (EudraCT No.: 2013-002447-29). The primary objective was to assess safety and tolerability of iadademstat; secondary objectives were to study pharmacokinetics (PK), pharmacodynamics (PD), and efficacy.

METHODS

Participant Selection

Patients with relapsed or refractory acute leukemia (excluding acute promyelocytic leukemia; age $\geq$ 16 years) not deemed suitable for standard therapies, with Eastern Cooperative Oncology Group performance status $\leq$ 2 and without an unstable or uncontrolled concurrent severe medical condition, were eligible. Prior acute leukemia treatment should have stopped at least 14 days before the first dose of iadademstat. Hydroxycarbamide was allowed until 12 hours before the first dose of iadademstat and then after the fifth day (Data Supplement, online only). Patients with *MLL*-rearranged AML or acute erythroblastic leukemia were selected for the EC.

Study Design

The protocol was approved by the institutional review board or independent ethics committee at each participating center and by regulatory authorities, in accordance with the Declaration of Helsinki, the International Conference on Harmonization–Good Clinical Practice, and local laws. Investigators obtained informed consent from each participant before performing any study-specific procedures. Data were anonymized to protect patient identities.

DE was performed in a traditional 3 + 3 design (Data Supplement),^{24,25} with dosing administered until disease progression, death, consent withdrawal, or adverse events (AEs) that did not improve by standard of care (Data Supplement). The starting dose was based on preclinical toxicology studies (Data Supplement). The escalation doses were 5, 15, 30, 45, 60, 80, 140, and 220 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ in cohorts 1 to 8, the latter included after an amendment to add an additional dose level (220 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$). Iadademstat was administered orally after a minimum of 2 hours of fasting using a precharged syringe in a 28-day cycle (5 days on/2 days off $\times$ 4 weeks). Details regarding maximum tolerated dose assessment, study monitoring, safety analysis, sampling, PK/PD analysis, bone marrow (BM) biomarker analysis, response analysis, and statistical assessments are available in the Data Supplement.

RESULTS

Patient Characteristics

Between February 2014 and April 2015, 27 patients with R/R acute leukemia were enrolled in the DE phase (1 with ALL in cohort 1; 26 with AML). Two patients failed screening. Between September 2015 and May 2016, 14 patients were enrolled in the EC (140 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$), which, guided by preclinical data, was restricted to patients with *MLL* gene rearrangements or erythroleukemia. Median age was 67 years; 15 (42%) of 36 patients with karyotypes available exhibited adverse risk cytogenetics,²⁶ and 7 (17%) of 41 patients were in second or third relapse. The median time since initial diagnosis to study enrollment was 9.8 months and since last treatment was 1.3 months. Of 41 patients, 30 completed cycle 1 (C1; Table 1; Data Supplement).

Safety and Tolerability

All patients experienced treatment-emergent AEs; in total, 497 were reported (Data Supplement). The most frequent nonhematologic AEs were infection, GI symptoms, hemorrhagic manifestations, asthenia, musculoskeletal

TABLE 1. Summary of Patient Characteristics at Screening

Characteristics	Dose-Escalation Cohort	Extension Cohort	All Patients
No. of patients	27	14	41
Median age, years (range),	69 (40-81)	63 (30-78)	67 (30-81)
Sex (F/M), %	30/70	36/64	32/68
ECOG performance status, No.			
0	4	2	6
1	16	11	27
2	5	1	6
NA	2	0	2
Median WBC count $\times 10^9/L$, (range)	4.0 (0.6-104.9)	2.5 (0.2-26.3)	2.9 (0.2-104.9)
Median platelet count $\times 10^9/L$, (range)	31 (4-335)	19 (4-266)	21 (4-335)
Median Hgb, g/L (range)	89 (67-122)	86 (74-143)	88 (67-143)
Median PB blast, % (range)	42 (0-92)	31 (0-95)	39 (0-95)
Median BM blast, % (range),	49 (0-90)	32 (2-97)	47 (0-97)
Cytogenetic risk, ²⁶ No.			
Favorable	1	0	1
Intermediate	12	8	20
Adverse	10	5	15
NA	4	1	5
Molecular abnormalities, No.			
MLL rearrangements	0	6	6
MLL, other abnormalities	2	4	6
FLT3-ITD mutations	3	0	3
NPM1 mutations	2	0	2
WT1	8	2	10
TP53 mutations	1	1	2
NA	14	4	18
WHO diagnosis, ¹⁻⁴ No.			
AML with recurrent genetic abnormalities	10	4	14
AML with multilineage dysplasia	6	5	11
AML, therapy related	2	2	4
AML, not otherwise specified	5	3	8
NA	4	0	4
FAB classification, ¹⁻⁴ No.			
M0	3	0	3
M2	4	3	7
M4	0	4	4
M5	1	3	4
M6	0	4	4
M7	2	0	2
NA	17	0	17
No. of relapses			
0 (refractory)	8	5	13
1	14	7	21
≥ 2	5	2	7
Median time from AML diagnosis months, (range)	9.8 (2-41)	9.9 (4-36)	9.8 (2-41)

Abbreviations: AML, acute myeloid leukemia; BM, bone marrow; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; Hgb, hemoglobin; NA, not available; PB, peripheral blood.

TABLE 2. Grade 3 and 4 AEs and SAEs

AE Description	Total Grade 3 and 4 AEs		Grade 3 and 4 AEs Considered Possibly, Probably, or Definitely Related to ladademstat	
	DE (n = 27)	EC (n = 14)	DE (n = 27)	EC (n = 14)
General				
Asthenia	2	4	—	2
Anorexia	—	2	—	2
Mucositis	1	—	—	—
Edema	1	1	—	—
Infection				
Fever of unknown origin or neutropenic fever	10	11	1	3
Septic shock or sepsis	2	3	—	—
Cutaneous/subcutaneous infection	3	2	—	—
Respiratory infection or pneumonia	5	2	—	1
Tonsillitis	—	1	—	—
Hemorrhage				
Cutaneous	2	—	—	—
Mucosal	1	—	—	—
Intracranial	1	—	—	—
Respiratory (other than mentioned)				
Respiratory failure or distress	1	—	—	—
Pleural effusion	2	—	—	—
GI (other than mentioned)				
Abdominal pain	1	—	—	—
Neurologic				
Seizure or vasovagal episode	2	—	—	—
Hematologic				
Thrombocytopenia	8	3	3	2
Leukocytosis	3	1	—	—
Leukopenia	1	—	—	—
Neutropenia	3	1	2	—
Anemia	1	1	—	—
Musculoskeletal disorders				
Musculoskeletal pain or discomfort	—	1	—	—
Metabolism disorders				
Hyperglycemia	1	—	—	—
Hypokalemia	7	—	—	—
Cardiac				
Supraventricular tachycardia	—	2	—	—
Hypotension	2	1	—	—
Urinary tract disorders				
Renal impairment	—	1	—	—

(continued on following page)

TABLE 2. Grade 3 and 4 AEs and SAEs (continued)

AE Description	Total Grade 3 and 4 AEs		Grade 3 and 4 AEs Considered Possibly, Probably, or Definitely Related to ladademstat	
	DE (n = 27)	EC (n = 14)	DE (n = 27)	EC (n = 14)
Other				
Graft versus host disease	1	—	—	—
Infusion reaction	1	—	—	—
Total	62	37	6	10
SAE Description	Total SAEs		SAEs Considered Possibly, Probably, or Definitely Related to ladademstat	
	DE (n = 27)	EC (n = 14)	DE (n = 27)	EC (n = 14)
General				
Asthenia	—	1	—	1
Infection				
Fever of unknown origin or neutropenic fever	7	9	1	3
Septic shock or sepsis	3	2	—	—
Cutaneous/subcutaneous	1	2	—	1
Respiratory infection or pneumonia	10	3	1	1
Sinusitis	1	—	—	—
Bleeding				
Intracranial hemorrhage	3	—	—	—
Respiratory (other than mentioned)				
Respiratory failure or distress	2	—	—	—
GI (other than mentioned)				
Diarrhea	—	1	—	—
Neurologic				
Depressed level of consciousness	1	—	—	—
Hematologic				
Thrombocytopenia	—	1	—	1
Leukocytosis	—	3	—	—
Differentiation syndrome	—	2	—	2
Disease progression	1	5	—	—
Musculoskeletal				
Musculoskeletal pain or discomfort	—	1	—	—
Cardiac				
Pericarditis	—	1	—	—
Supraventricular tachycardia	—	2	—	—
Cardiac failure	1	—	—	—
Hypotension	—	1	—	—
Other				
Graft versus host disease (liver)	1	—	—	—
Infusion reaction	1	—	—	—
Total	32	34	2	9

NOTE. AEs that evolved from a lower to a higher grade or vice versa (n = 21) are only counted once, at the highest grade.
Abbreviations: AE, adverse event; DE, dose escalation; EC, extension cohort; SAE, serious adverse event.

pain, mucositis, edema, skin rash, and anorexia. Of the AEs, 99 were grade 3 or 4; 66 were reported as serious AEs (SAEs), mainly infections (Table 2; Data Supplement).

Sixty-six AEs were considered related to iadademstat (Data Supplement), 10 certainly, 21 probably, and 35 possibly, according to investigator assessment. Of these, 16 were grade 3 or 4, and 11 were SAEs (Table 2; Data Supplement). SAEs included neutropenic fever or fever of unknown origin ($n = 4$), cellulitis ($n = 1$), pneumonia or respiratory infection ($n = 2$), thrombocytopenia ($n = 1$), asthenia ($n = 1$), and differentiation syndrome ($n = 2$).

During the study, there were 27 recorded grade 5 AEs (where the AE was considered by the investigator to have contributed to death; Table 2; Data Supplement), and 25 patients died (DE, $n = 16$; EC, $n = 9$). The recorded causes of death were as expected for patients with R/R acute leukemia: AML ($n = 12$), lung infection or respiratory failure ($n = 9$), septic shock ($n = 1$), sinusitis ($n = 1$), and intracranial hemorrhage with heart failure ($n = 1$). Three grade 5 AEs were considered possibly related to iadademstat: pneumonia in a patient in cohort VIII and episodes of cellulitis and differentiation syndrome in an EC patient whose recorded cause of death was AML. One EC patient died as a result of complications arising from a differentiation syndrome ($n = 1$), considered certainly related to iadademstat.

Dose-Limiting Toxicity

In cohort VIII (220 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$), two SAEs were considered possibly related to iadademstat—pneumonia (patient 24; grade 5) and an episode of febrile neutropenia (patient 27; grade 3), which did not meet the strict protocol criteria for a dose-limiting toxicity (Data Supplement). However, in view of evidence in cohort VII (140 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$) of maximal biomarker induction within 24 hours of treatment, despite subsequent accumulation of plasma iadademstat from D1–D5 (Fig 1A and 1B; eg, patient 22), and evidence of potent hematopoietic target engagement (induction of grade 4 thrombocytopenia by day 15–17 of treatment in two patients; Figs 1C and 1D), the Safety Monitoring Committee took the pragmatic view to establish the maximum tolerated dose as 220 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$. The EC dose was set at 140 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$. The effects of iadademstat on platelet levels across cohorts are shown in Fig 1C, and platelet dynamics for a cohort VII patient with high baseline platelet levels are shown Fig 1D. In the EC, one patient required a 25% dose reduction at cycle 1 day 15 (C1D15) after grade 4 thrombocytopenia and transient nonspecific deterioration in general health (patient 32).

PK, PD, and Biomarkers

At 5 and 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, plasma concentrations were typically below the lower limit of quantification. At higher doses, concentrations increased in an approximately linear manner, with a tendency for overproportional exposure at doses $> 80 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$. T_{max} was generally observed 4–8

hours postdose. Compound accumulation was observed after repeated dosing, with an average accumulation ratio of approximately 3–6. The volume of distribution for iadademstat was approximately 200 times total body water, and the half-life was 40–100 hours. PK curves and parameters calculated for the EC (140 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$) are summarized in Figures 1A, 1B, and 1E.

As expected from preclinical data,²³ the PD biomarker response in the DE phase was heterogeneous. Nevertheless, selected biomarkers showed time and dose-dependent response profiles in individual patients. *P116/CRISP9* was rapidly induced on day 1 (Fig 1B); maximal induction ($-\Delta\Delta\text{Cp max}$) was achieved after multiple dosing in patient 11 (45 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$) and patient 18 (80 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$) but within 18 hours of the first dose in patient 22 (140 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$), reflecting saturation despite further increases in exposure over the following days. Remarkably, induction was sustained up to 1 week after the last administration. In the EC, patients with monocytic or monoblastic lineage leukemias (FAB-M4 or -M5 AML) exhibited a potent response of many biomarkers, with the highest increase observed for *VCAN*, *S100A12*, and *LY96*.

Biomarker response correlated with morphologic differentiation of blast cells in BM and/or peripheral blood (PB; Figs 2A–2C and Fig 3). A rapid and potent induction of *VCAN* and *S100A12* was observed in two patients who developed differentiation syndrome (patients 28 and 36). RNA sequencing of selected predose and post-treatment (C1D29) BM samples confirmed upregulation of *PROCR* and downregulation of erythroid biomarkers *GYP A*, *GYP B*, *HBA1*, and *HBB* in three patients with erythroleukemia (M6A) and confirmed the broad upregulation of biomarkers in PB in patient 29 (Data Supplement). Together, these surrogate biomarker data demonstrate target engagement of iadademstat in leukemic cells and support their utility as a tool to monitor response to LSD1 inhibition.

Iadademstat Efficacy

In the DE phase, patient 16 achieved a complete remission with incomplete count recovery (CRI). This patient had FAB-M2 AML (Data Supplement), which had relapsed 6 months after a sibling donor allogeneic stem cell transplantation. At relapse, the patient received a single cycle of 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ iadademstat. At screening, the BM was infiltrated with 40% blasts. After treatment, the neutrophil and platelet counts improved and were normal by D20; the patient exhibited a progressive increase of the absolute neutrophil count (ANC) beginning at D5 (Fig 4A). Induction of *CD86* started on D5, and expression of differentiation genes *VCAN*, *S100A12*, and *LY96* was observed at D12 (Fig 4B–D). The D29 BM demonstrated morphologic remission that was sustained on D52 (both 2% blasts in a hypocellular BM with persistent thrombocytopenia). Of note, on C1D11, the patient developed acute graft-versus-host disease of the liver and was treated with prednisolone

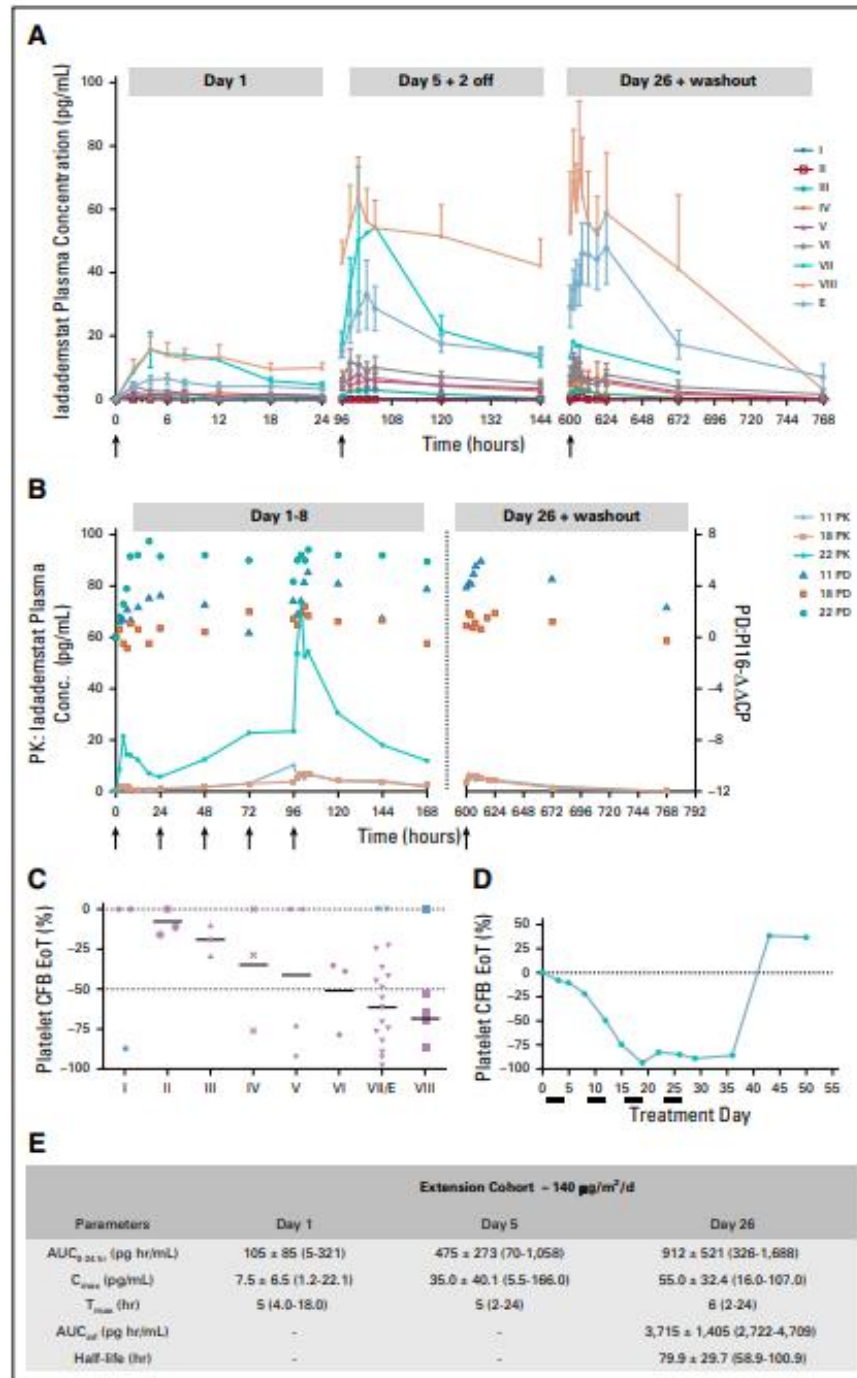


FIG 1. Pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) assessments of iadademstat. (A) Plasma levels of iadademstat were assessed by High-performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS) in serial samples (day [D]1, D5, D26), trough samples, and washout samples. Mean $\pm$ SEM plasma levels in cohorts I–VIII and the extension cohort (EC) are shown. (B) PK/PD relationship for *P16* (peptidase inhibitor 16) expression in patients 11 (cohort IV; triangles), 18 (cohort VI; squares), and 22 (cohort VII; dots) during week 1 of treatment (left panel) or washout (right panel). Black arrows indicate dosing occasions. (continued on following page)

and antithymocyte globulin. A single dose of iadademstat was administered on D89 (C2D1). Death occurred in remission on D92 as a result of sepsis for reasons unrelated to iadademstat.

More modest hematologic improvements were also detected in the DE phase in other patients. Patient 9 in cohort III (30 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$) showed a decrease in BM blasts from 38% to 24% after 1 cycle (D29), as did patient 13 in cohort V (60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$; 51%-36% on C1D29). The modest plasma levels (Data Supplement) were sufficient to induce robust upregulation of differentiation genes *VCAN*, *S100A12*, and *LY96* (Data Supplement).

In the EC, no responses according to International Working Group criteria were observed, but a number of biologically significant changes were seen, including induction of blast cell differentiation and reduction in blast cell burden. Among patients with *MLL* translocations, patient 29 (FAB M4 AML with t[9;11](q21;q23)) showed reductions in BM and PB blast percentages with a concomitant increase in differentiated cells across multiple treatment cycles. The maximum reduction of blasts in the BM was detected on C3D29 (from 95% to 41%) and in PB on C2D29 (from 93% to 44%; Figs 2B and 2C). Induced expression of differentiation genes, including *VCAN*, *S100A12*, *LY96*, *CD86*, and *ITGAM* was detected in blood cells (Fig 3). Although this patient received hydroxycarbamide 500 mg three times daily from C1D6 (as permitted by protocol) and hydroxycarbamide has been reported to potentiate differentiation of other agents,²⁷ the robust induction of PD biomarkers was already observed on C1D5, in the absence of hydroxycarbamide.

Patients 28 (FAB-M4 AML with t[10;11](q12;q23)) and 36 (FAB-M5 AML with t[11;17](q23;q21)) developed prominent features of morphologic differentiation during treatment. PB smears revealed significant promonocytic and monocytic differentiation, and biomarker analysis showed induction of *CD86*, *ITGAM*, *LY96*, and especially *VCAN* and *S100A12* (Figs 2A and 3). In the former case, the leukocyte count started to increase after 2 weeks of treatment. The patient developed breathlessness on D25 and was treated with antibiotics, intravenous steroids, and hydroxycarbamide. In the latter case, the patient developed fatal respiratory failure

on D5 of treatment, despite prompt treatment with high-dose dexamethasone. Both patients were classified as having drug-induced differentiation syndrome.

There was modest evidence of promonocytic differentiation in patient 31 (FAB-M4 with t[9;11](q21;q23); Fig 2A and 2B), including induction of *LY96* (Fig 3), and in patient 38 (FAB-M2 AML with *MLL*-partial tandem duplication [PTD]), who showed an increase in PB promonocytes from 0% to 10% on C2D23 (Fig 2B). Patient 33 (FAB-M4 AML with t[9;11](q21;q23)) showed a 95% decrease in PB blasts ($0.2 \times 10^9/\text{L}$ at screening to $0.01 \times 10^9/\text{L}$ at end of C1). However, the BM blast percentage was stable during treatment, and no morphologic evidence of blast cell differentiation was observed. Differentiation markers upregulated at the end of C1 included *VCAN* and *CD86* (Fig 3). Blast cells in PB in patient 39 (FAB-M2 AML with *MLL*-PTD) decreased from 75% to 51% on C1D8 (data not shown), although no morphologic differentiation was evident; upregulation of *LY96* and to a minor extent *VCAN* and *CD86* were observed (Fig 3).

Among the four erythroleukemia (FAB M6) patients, patient 35 demonstrated a modest but consistent proportional reduction in BM blasts (Data Supplement). There was no evidence of morphologic differentiation but upregulation of *VCAN* at the end of C1 was observed in blood, and erythrocytic markers were downregulated in BM (Fig 3; Data Supplement). Patient 32 showed stable disease, with a transient blast reduction from 17% to 8% in BM observed between C1D15 and C1D29 of treatment (Figs 2C and 3).

DISCUSSION

Iadademstat was the first selective inhibitor of LSD1 to enter clinical trials. Our study reveals that iadademstat exhibits approximately linear PK and a half-life of 40-100 hours. Pharmacodynamic analyses demonstrate rapid target engagement. Patients with R/R AML are difficult to treat, with survival times typically in the range of weeks to months. The majority of enrolled patients were > 65 years of age and presented with pancytopenia at screening, making it a particular challenge to discern drug-induced versus disease-related AEs.

FIG 1. (Continued). (C) Maximal impact of iadademstat on platelet levels, represented as % inhibition compared with baseline. Individual (symbols) and mean (bar) values are shown for each cohort. Blue symbols represent outlier values that were excluded for calculation of mean. (D) Example of the platelet dynamics in patient 21 (cohort VII), with a predose count of $149 \times 10^9/\text{L}$. A time-dependent reduction is followed by rebound. Black bars indicate iadademstat treatment blocks. (E) PK parameters for iadademstat in the EC. Area under the curve ($\text{AUC}_{0-24\text{h}}$) indicates area under the plasma concentration time curve within time 0 to 24 hours (D1: n = 13, D5: n = 13, D26: n = 9). C_{max} indicates maximum (peak) plasma drug concentration (D1: n = 14, D5: n = 14, D26: n = 9). T_{max} indicates time to reach maximum (peak) plasma concentration (D1: n = 14, D5: n = 14, D26: n = 9). AUC_{inf} indicates area under the plasma concentration time curve from time zero to infinity and half-life (hours; D26: n = 2). Values are shown as mean $\pm$ standard deviation (median for T_{max}) with range in brackets. CFB, change from baseline; EoT, end of treatment.

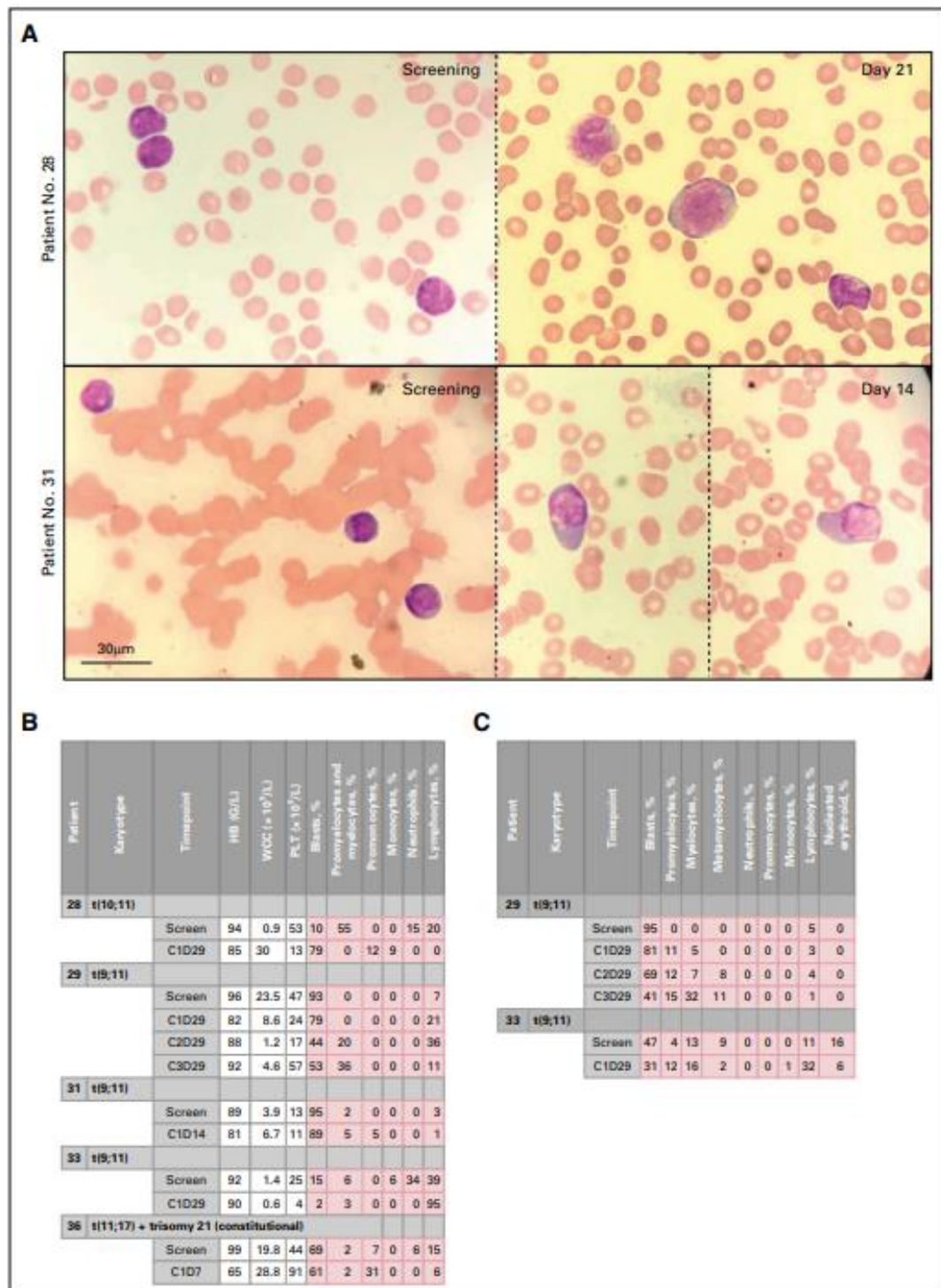


FIG 2. Morphologic response to treatment with idademstat. (A) Representative images of blood smears showing morphologic differentiation from patient 28 (top) at screening (left) and cycle 1(C1), day 21 (D21) (right) and patient 31 (bottom) at (continued on following page)

					Maximum response (−ΔΔCp)												
Morph. differ. ^a	Blast, % variation ^a	Patient No.	FAB subtype ^b	Time period (hours; range)	VCAN	LYZ	GPR65	S100A12	LY96	CTSG	ANXA2	CRISP9	VIM	CAMSAP2	CD86	ITGAM	Blasts, % at t ₀
✓	↓ ^c	28 ^d	M4	600-768	6.6	4.9	3.2	7.1	7.0	5.2	3.1	2.6	1.9	4.6	5.3	4.0	52
✓	↓	29	M4	600-768	2.2	0.9	4.8	2.8	5.9	2.3	3.2	4.4	0.7	3.0	3.9	3.7	95
✓	↓	36 ^d	M5a	98-168	9.1	1.2	0.9	5.0	3.3	−3.3	2.6	3.5	0.5	−1.2	2.9	2.3	74
✓	=	31	M4	98-168	1.2	−2.4	−4.4	−3.9	4.1	2.5	−3.2	−2.5	−1.3	2.9	2.8	2.8	81
×	=	33	M4	600-768	4.3	1.4	6.4	−3.2	−1.1	na	na	na	na	na	6.0	−1.2	7
×	=	37	M5a	600-768	−2.9	−4.0	−4.8	−3.5	−4.6	−4.7	−1.1	3.3	−2.0	−2.3	−2.8	−1.8	na
×	n/a	30	M5b	98-168	−1.6	na	na	na	1.6	na	na	na	na	na	na	na	na
×	↓	39	M2	98-168	2.2	2.3	3.0	−2.4	3.1	1.8	2.0	3.5	2.4	3.7	2.0	1.3	75
×	↑	41	M2	98-168	2.1	2.2	2.3	−2.1	−2.4	na	1.6	3.1	na	2.5	−0.8	−3.2	3.4
✓	↑	38	M2	600-768	−4.5	−5.5	−4.7	−5.3	−2.6	2.9	−2.8	−5.2	2.8	−3.4	−4.0	−5.4	31
×	↓ ^c	32	M6a	98-168	−1.2	−1.2	1.5	2.1	1.5	0.7	1.4	1.1	0.6	1.4	−1.3	−1.8	0
×	↓	35	M6a	600-768	3.7	−3.1	−2.6	−3.2	−2.0	−3.9	2.3	3.9	2.7	2.6	−0.9	−1.6	1
×	↑	34	M6a	600-768	−2.6	−2.6	−3.4	−3.5	5.1	−3.0	−0.1	5.0	−3.3	2.8	3.8	3.0	na
×	↑	40	M6a	600-768	2.6	2.5	2.3	−3.6	3.4	−9.1	2.5	−3.3	3.5	4.8	2.8	1.3	20

FIG 3. Molecular response to treatment with iadademstat. Relative gene expression levels in nucleated blood cells of a differentiation biomarker panel in the extension cohort (EC). Magenta values show gene upregulation and pink values show gene downregulation. The maximum response and its timing within the treatment period is shown. Data are expressed as $-\Delta\Delta C_p$, calculated relative to expression of the endogenous gene *HPRT1* and to the predose sample. Information on the occurrence of blast cell differentiation in bone marrow (BM) or blood and the percentage variation is also shown. The final column shows blast percentage in peripheral blood at baseline. (a) In bone marrow and/or peripheral blood. (b) Grey background indicates chromosome alterations involving *MLL*; dark grey, *MLL* fusion. (c) Between D5 and D12 of treatment (patient 28) or between D15 and D29 of treatment (patient 32). (d) Differentiation syndrome diagnosed. Morph. differ., morphologic differentiation.

iadademstat was largely well tolerated with a good safety profile. The majority of AEs were as expected for this patient population and included infections and cytopenias, many of which predated the start of treatment. Drug-related AEs such as fatigue, dysgeusia, diarrhea, and anorexia were managed with standard supportive care. Thrombocytopenia, managed with platelet transfusions where necessary, was frequent and an anticipated on-target effect of treatment with an LSD1 inhibitor based on preclinical studies.

Although efficacy was not the main endpoint, there were nonetheless encouraging signs of activity. The most frequent finding was that of induction of differentiation of leukemic blast cells, with responses observed in PD analyses within the first hours or days of treatment. Indeed, gene expression analysis allowed monitoring of the early pharmacologic response to treatment. Induced differentiation was most notable in patients with AML associated with

an *MLL* gene rearrangement: 80% of evaluable patients (4 of 5) exhibited iadademstat-induced morphologic and molecular blast cell differentiation in blood or BM, and the remaining patient with a *MLL* fusion gene exhibited clearance of circulating blasts.

The particular sensitivity of patients with *MLL*-translocated AML to iadademstat may relate to their dependency on the transcription factor *GF11*.¹⁶ *GF11* knockdown in *MLL*-translocated patient blasts robustly induces differentiation¹⁶ and, in addition to inactivating histone demethylase activity, LSD1 inhibitors may also inactivate *GF11* through impeding the physical interaction of LSD1 with *GF11*.¹⁶

In two patients, drug-induced differentiation was vigorous. In patient 28, toward the end of C1, hyperleukocytosis developed with respiratory failure and cellulitis; the syndrome responded to hydroxycarbamide, antibiotics, and

FIG 2. (Continued). screening (left) and C1D14 (right; two images from the same slide and patient are shown, separated by a dotted line). Charts show results of morphologic analysis of (B) blood smears and (C) bone marrow smears from selected *MLL*-translocated patients in the extension cohort (EC). HB, hemoglobin; WCC, white cell count; PLT, platelets.

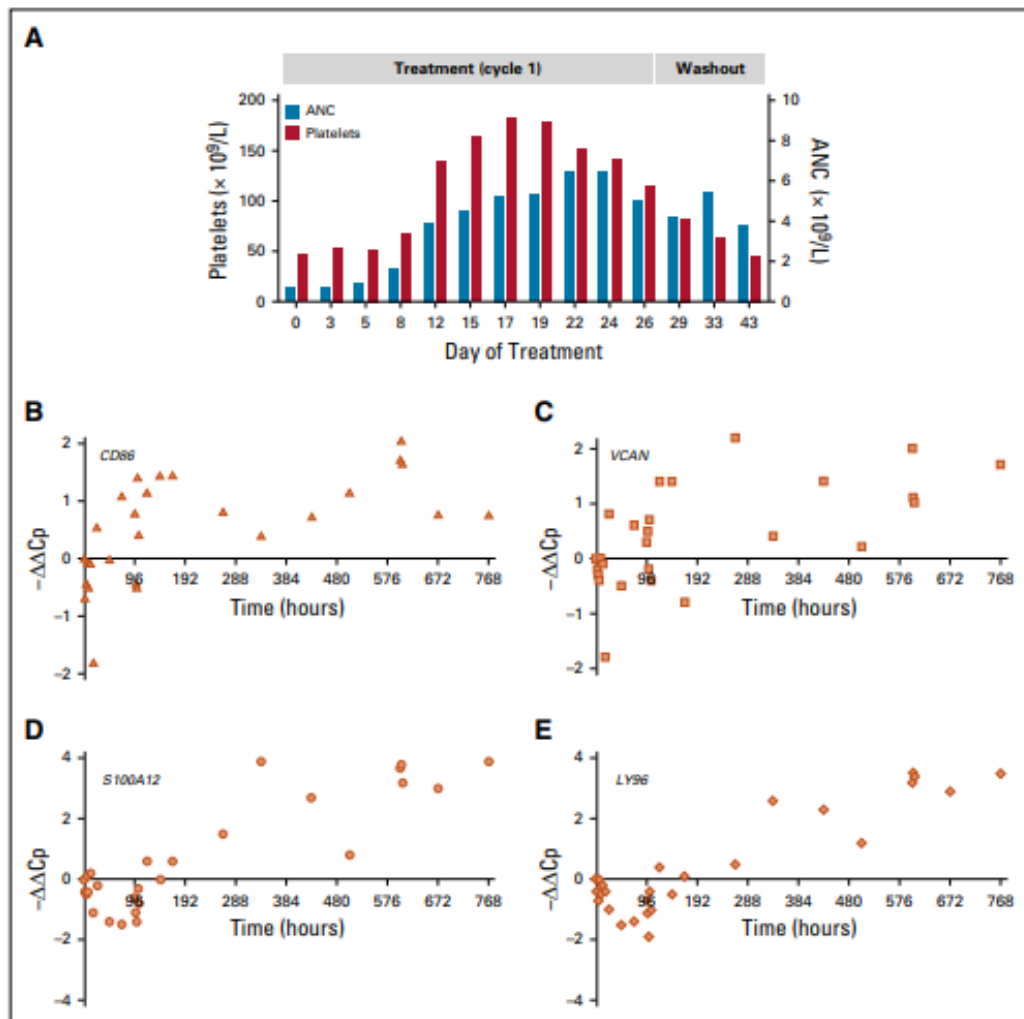


FIG 4. Hematologic and biomarker response in patient 16. (A) Absolute neutrophil count (ANC) and platelet dynamics after treatment (cycle 1) and during the washout period in patient 16 of cohort V. Time course of changes in expression of differentiation biomarkers analyzed by quantitative reverse transcriptase–polymerase chain reaction shows that iadademstat induced expression of (B) *CD86*, (C) *VCAN*, (D) *S100A12*, and (E) *LY96* in blood cells of patient 16.

steroids. In the second patient (patient 36), onset of a differentiation syndrome was early (C1D5) and fulminant, resulting in death from respiratory failure despite treatment with high-dose steroid. The severity of the response may be related to the high blast cell count in blood at the start of therapy ($14.6 \times 10^9/L$). More modest features of morphologic or molecular differentiation, or reduction in blast cells, were also observed in 50% of patients (2 of 4) exhibiting an *MLL*-PTD and 50% (2 of 4) of patients with erythroleukemia. Resting periods (2–4 weeks) scheduled between cycles for safety reasons may have allowed progression in some patients (eg, patient 35). Overall, the data

provide clear evidence of the activity of iadademstat as a differentiating agent in patients with AML.

Of particular interest in the DE cohort was the patient in whom iadademstat induced a CRI after a relapse of disease after allogeneic stem cell transplantation. It is unclear whether the remission was induced as a consequence of a leukemia cell intrinsic effect of iadademstat or a noncell intrinsic effect. Pertaining to the latter, inhibitors of LSD1, including iadademstat, induce expression of *CD86*, a protein expressed on antigen-presenting cells that provides costimulatory signals for T-cell activation and survival.²⁸⁻³¹ Expression of *CD86* in murine AML cells stimulated a graft-

versus-leukemia (GVL) effect and survival in a murine allogeneic transplant model.³² CD86 levels are often low or nonreactive to stimulation in AML.³³ We hypothesize that induction of CD86 in AML blasts by iadademstat might have stimulated a GVL effect raising the possibility that iadademstat may stimulate antileukemic immunity and could be used as an adjunct to immune therapies. LSD1 ablation has recently been reported to enable checkpoint blockade and overcome resistance to anti-programmed death-1 therapy in a mouse melanoma model.³⁴

In summary, iadademstat is a well-tolerated compound with a good safety profile without significant extrahematologic toxicity that acts as a potent differentiating agent in AML. Additional LSD1 inhibitors are under early phase evaluation for efficacy in cancer, including INCB059872, bomeademstat (IMG-7289), and CC-90011. In the setting of leukemia, preclinical data suggest that the activity of iadademstat or

other inhibitors of LSD1 may be further enhanced by combinatorial use of all-trans-retinoic acid, azacitidine, rapamycin, BCL2, and DOT1L inhibitors, among others.^{23,35-37} Inhibition of LSD1 has also been proposed as an approach to overcome Bromodomain and Extra-Terminal motif (BET) protein inhibitor resistance in AML.³⁸ In next-phase combination trials, concomitant use of agents with antiproliferative or cytotoxic activity will likely mitigate the risk of differentiation syndrome. Related to that, a phase IIa clinical trial with iadademstat and azacitidine in patients with de novo AML ineligible for intensive chemotherapy and regardless of molecular subtype is ongoing (ALICE study; EudraCT No.: 2018-000482-36) with preliminary data indicating an above-expected proportion of patients achieving CRi and no evidence of differentiation syndrome.³⁹ Which molecular subtypes of AML are most sensitive to combination antileukemic approaches, including LSD1 inhibitors, remains to be determined.

AFFILIATIONS

¹Hospital Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Institute of Oncology, Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, UAB, Barcelona, Spain

²Hospital Universitari I Politècnic La Fe, València, Spain

³Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer, Instituto Carlos III, Madrid, Spain

⁴Institut Gustave Roussy, Villejuif Cedex, France

⁵Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, Spain

⁶Instituto de Biomedicina de Sevilla (Instituto de Biomedicina De Sevilla/Consejo Superior De Investigaciones Científicas/Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer), Universidad de Sevilla, Sevilla, Spain

⁷Centre Hospitalier Universitaire CHU Bordeaux, Hôpital du Haut Lévesque, Pessac, France

⁸Hôpitalier Universitaire de Toulouse, Institut Universitaire du Cancer de Toulouse Oncopole, Université Toulouse III Paul Sabatier, Toulouse, France

⁹National Institute for Health Research UCLH Clinical Research Facility, University College London Hospitals NHS Foundation Trust, London, United Kingdom

¹⁰Oryzon Genomics, Barcelona, Spain

¹¹The Christie NHS Foundation Trust, Manchester, United Kingdom

¹²Cancer Research UK Manchester Institute, The University of Manchester, Manchester, United Kingdom

CORRESPONDING AUTHOR

Tim C. P. Somervaille, MB BS, PhD, Cancer Research UK Manchester Institute, The University of Manchester, Manchester, M20 4GJ, United Kingdom; e-mail: tim.somervaille@cruk.manchester.ac.uk

EQUAL CONTRIBUTION

F.B. and T.C.P.S. contributed equally to this work.

PRIOR PRESENTATION

Presented in part at the 58th Annual Meeting of the American Society of Hematology, December 3-6, 2016, San Diego, CA.

SUPPORT

Supported by Oryzon Genomics and IPT-2012-0673-010000 of the INNFACTO program of the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness, with contribution of Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) from the European Union and CDTI-20131005/EUROSTAR_E18159. T.C.P.S. is supported by Cancer Research UK Grant No. C5759/A20971. R.P. is supported by the National Institute for Health Research, University College London Hospitals, Biomedical Research Centre.

CLINICAL TRIAL INFORMATION

EudraCT No.: 2013-002447-29

AUTHORS' DISCLOSURES OF POTENTIAL CONFLICTS OF INTEREST

Disclosures provided by the authors are available with this article at DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.19.03250>.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: Olga Salameo, César Molinero, Tamara Maes, Carlos Buesa, Francesc Bosch, Tim C. P. Somervaille

Financial support: Rakesh Popat, Tamara Maes, Carlos Buesa, Tim C. P. Somervaille

Administrative support: M. Isabel Arévalo, Tamara Maes

Provision of study materials or patients: Olga Salameo, Pau Montesinos, Christophe Willekens, José Antonio Pérez-Simón, Arnaud Pigneux, Christian Récher, Rakesh Popat, Cecilia Crespo, Carlos Buesa, Francesc Bosch, Tim C. P. Somervaille

Collection and assembly of data: Olga Salameo, Pau Montesinos, Christophe Willekens, José Antonio Pérez-Simón, Arnaud Pigneux, Christian Récher, Rakesh Popat, Cecilia Carpio, César Molinero, Joaquim Vila, Francesc Bosch, Tim C. P. Somervaille

Data analysis and interpretation: Olga Salameo, Arnaud Pigneux, Christian Récher, Rakesh Popat, César Molinero, Cristina Mascaró, M. Isabel Arévalo, Tamara Maes, Carlos Buesa, Francesc Bosch, Tim C. P. Somervaille

Manuscript writing: All authors

Final approval of manuscript: All authors

Accountable for all aspects of the work: All authors

ACKNOWLEDGMENT

The authors thank the patients who participated in this trial, their families, and the co-investigators, nurses, and study coordinators at each of the sites and referral centers. Oryzon Genomics provided iadademstat

and sponsored the study, and worked with investigators to design the study, as well as collect, analyze, and interpret the pharmacokinetics/pharmacodynamics data. The authors also thank Roser Vives Vilagut and the monitors at SynteractHCR.

REFERENCES

- Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al: The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: Rationale and important changes. *Blood* 114:937-951, 2009
- Döhner H, Estey EH, Amadori S, et al: Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: Recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 115:453-474, 2010
- Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD: Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 373:1136-1152, 2015
- Nagel G, Weber D, Fromm E, et al: Epidemiological, genetic, and clinical characterization by age of newly diagnosed acute myeloid leukemia based on an academic population-based registry study (AMLSE Bio). *Ann Hematol* 96:1993-2003, 2017
- Burnett AK, Milligan D, Prentice AG, et al: A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. *Cancer* 109:1114-1124, 2007
- Dombret H, Seymour JF, Butrym A, et al: International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood* 126:291-299, 2015
- Welch JS, Petti AA, Miller CA, et al: TP53 and decitabine in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 375:2023-2036, 2016
- Wouters BJ, Delwel R: Epigenetics and approaches to targeted epigenetic therapy in acute myeloid leukemia. *Blood* 127:42-52, 2016
- Ossenkoppele G, Löwenberg B: How I treat the older patient with acute myeloid leukemia. *Blood* 125:767-774, 2015
- Bhatt VR, Gundabolu K, Koll T, et al: Initial therapy for acute myeloid leukemia in older patients: Principles of care. *Leuk Lymphoma* 59:29-41, 2018
- Toyota M, Kopecky KJ, Toyota MO, et al: Methylation profiling in acute myeloid leukemia. *Blood* 97:2823-2829, 2001
- Di Croce L, Raker VA, Corsaro M, et al: Methyltransferase recruitment and DNA hypermethylation of target promoters by an oncogenic transcription factor. *Science* 295:1079-1082, 2002
- Fathi AT, Abdel-Wahab O: Mutations in epigenetic modifiers in myeloid malignancies and the prospect of novel epigenetic-targeted therapy. *Adv Hematol* 2012: 469592, 2012
- Shen H, Laird PW: Interplay between the cancer genome and epigenome. *Cell* 153:38-55, 2013
- Shi Y, Lan F, Matson C, et al: Histone demethylation mediated by the nuclear amine oxidase homolog LSD1. *Cell* 119:941-953, 2004
- Maiques-Diaz A, Spencer GJ, Lynch JT, et al: Enhancer activation by pharmacologic displacement of LSD1 from GF11 induces differentiation in acute myeloid leukemia. *Cell Rep* 22:3641-3659, 2018
- Sprüssel A, Schulte JH, Weber S, et al: Lysine-specific demethylase 1 restricts hematopoietic progenitor proliferation and is essential for terminal differentiation. *Leukemia* 26:2039-2051, 2012
- Lynch JT, Harris WJ, Somerville TC: LSD1 inhibition: A therapeutic strategy in cancer? *Expert Opin Ther Targets* 16:1239-1249, 2012
- Schenk T, Chen WC, Göllner S, et al: Inhibition of the LSD1 (KDM1A) demethylase reactivates the all-trans-retinoic acid differentiation pathway in acute myeloid leukemia. *Nat Med* 18:605-611, 2012
- Mould DP, McGonagle AE, Wiseman DH, et al: Reversible inhibitors of LSD1 as therapeutic agents in acute myeloid leukemia: Clinical significance and progress to date. *Med Res Rev* 35:586-618, 2015
- Harris WJ, Huang X, Lynch JT, et al: The histone demethylase KDM1A sustains the oncogenic potential of MLL-AF9 leukemia stem cells. *Cancer Cell* 21: 473-487, 2012
- Feng Z, Yao Y, Zhou C, et al: Pharmacological inhibition of LSD1 for the treatment of MLL-rearranged leukemia. *J Hematol Oncol* 9:24, 2016
- Maes T, Mascaro C, Tirapu I, et al: ORY-1001, a potent and selective covalent KDM1A inhibitor, for the treatment of acute leukemia. *Cancer Cell* 33: 495-511.e12, 2018
- Cook N, Hansen AR, Siu LL, et al: Early phase clinical trials to identify optimal dosing and safety. *Mol Oncol* 9:997-1007, 2015
- Wong KM, Capasso A, Eckhardt SG: The changing landscape of phase I trials in oncology. *Nat Rev Clin Oncol* 13:106-117, 2016
- Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, et al: Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: Determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood* 116:354-365, 2010
- Makishima M, Okabe-Kado J, Honma Y: Growth inhibition and differentiation induction in human monoblastic leukaemia cells by 1alpha-hydroxyvitamin D derivatives and their enhancement by combination with hydroxyurea. *Br J Cancer* 77:33-39, 1998
- Lynch JT, Cockerill MJ, Hitchin JR, et al: CD86 expression as a surrogate cellular biomarker for pharmacological inhibition of the histone demethylase lysine-specific demethylase 1. *Anal Biochem* 442:104-106, 2013
- Freeman GJ, Gribben JG, Boussiotis VA, et al: Cloning of B7-2: A CTLA-4 counter-receptor that costimulates human T cell proliferation. *Science* 262:909-911, 1993
- Azuma M, Ito D, Yagita H, et al: B70 antigen is a second ligand for CTLA-4 and CD28. *Nature* 366:76-79, 1993
- Costello R, Cerdan C, Pavon C, et al: The CD2 and CD28 adhesion molecules induce long-term autocrine proliferation of CD4+ T cells. *Eur J Immunol* 23: 608-613, 1993
- Boyer MW, Vallera DA, Taylor PA, et al: The role of B7 costimulation by murine acute myeloid leukemia in the generation and function of a CD8+ T-cell line with potent in vivo graft-versus-leukemia properties. *Blood* 89:3477-3485, 1997
- Whiteway A, Corbett T, Anderson R, et al: Expression of co-stimulatory molecules on acute myeloid leukaemia blasts may effect duration of first remission. *Br J Haematol* 120:442-451, 2003
- Sheng W, LaFleur MW, Nguyen TH, et al: LSD1 ablation stimulates anti-tumor immunity and enables checkpoint blockade. *Cell* 174:549-563.e19, 2018
- Przespolewski A, Wang ES: Inhibitors of LSD1 as a potential therapy for acute myeloid leukemia. *Expert Opin Investig Drugs* 25:771-780, 2016
- Bewersdorf JP, Shallis R, Stahl M, et al: Epigenetic therapy combinations in acute myeloid leukemia: What are the options? *Ther Adv Hematol* 10: 2040620718816698, 2019

37. Deb G, Wingelhofer B, Amaral FM, et al: Pre-clinical activity of combined LSD1 and mTORC1 inhibition in MLL-translocated acute myeloid leukaemia. *Leukemia* 34:1266-1277, 2020
 38. Bell CC, Fennell KA, Chan YC, et al: Targeting enhancer switching overcomes non-genetic drug resistance in acute myeloid leukaemia. *Nat Commun* 10:2723, 2019
 39. Buesa C, Somerville TC, Arevalo M, et al: ladademstat shows efficacy in elderly AML patients in combination with azacitidine. ALICE trial. *Blood* 134:3839, 2019 (suppl 1)
-

ASCO® Career Center

Search for Oncology Career Opportunities

Visit the ASCO Career Center today to:

- View oncology jobs in your specialty area
- Upload your resume
- Sign up for job alerts
- Get career advice and tips

You can also attend the annual ASCO Career Fair at the ASCO Annual Meeting.

ASCO Career Center is also available via iPhone app. Search jobs at careercenter.asco.org

AUTHORS' DISCLOSURES OF POTENTIAL CONFLICTS OF INTEREST

First-in-Human Phase I Study of Iadademstat (ORY-1001): A First-in-Class Lysine-Specific Histone Demethylase 1A Inhibitor, in Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia

The following represents disclosure information provided by authors of this manuscript. All relationships are considered compensated unless otherwise noted. Relationships are self-held unless noted. I = Immediate Family Member, Inst = My Institution. Relationships may not relate to the subject matter of this manuscript. For more information about ASCO's conflict of interest policy, please refer to www.asco.org/twc or ascopubs.org/jco/authors/author-center.

Open Payments is a public database containing information reported by companies about payments made to US-licensed physicians (Open Payments).

Olga Salamero

Honoraria: Celgene, Astellas Pharma, Jazz Pharmaceuticals, Pfizer, Daiichi Sankyo

Consulting or Advisory Role: Pfizer, Celgene, Astellas Pharma

Speakers' Bureau: Pfizer

Expert Testimony: Astellas Pharma, Jazz Pharmaceuticals, Novartis

Travel, Accommodations, Expenses: Celgene, Astellas Pharma, Pfizer, Jazz Pharmaceuticals, Novartis

Pau Montesinos

Consulting or Advisory Role: AbbVie, Pfizer, Shire, Daiichi Sankyo, Novartis, Celgene, Jazz Pharmaceuticals, Roche-Offman

Speakers' Bureau: Otsuka, Celgene, Daiichi Sankyo

Research Funding: Celgene (Inst), Janssen-Cilag (Inst), Pfizer (Inst)

Travel, Accommodations, Expenses: Amgen

Christophe Willekens

Travel, Accommodations, Expenses: CHUGAI

José Antonio Pérez-Simón

Consulting or Advisory Role: Novartis, Janssen, Roche, Jazz Pharmaceuticals, Amgen, Novartis, Janssen, Gilead Sciences, Roche, Jazz Pharmaceuticals

Research Funding: Novartis, Janssen, Pfizer, Roche, Takeda

Patents, Royalties, Other Intellectual Property: Patent licensed by Entourage Bioscience on cannabinoid derivatives

Travel, Accommodations, Expenses: Roche, Gilead Sciences, Janssen

Arnaud Pigneux

Consulting or Advisory Role: Roche, AbbVie, Astellas Pharma, Amgen, Daiichi Sankyo, Jazz Pharmaceuticals, Pfizer

Travel, Accommodations, Expenses: Sanofi

Christian Récher

Consulting or Advisory Role: Celgene, Amgen, Novartis, Jazz Pharmaceuticals, AbbVie, Janssen, Astellas Pharma, Macrogenics, Daiichi Sankyo, Astellas Pharma, Otsuka, Novartis, Incyte, Pfizer, Roche

Research Funding: Celgene (Inst), Amgen (Inst), Novartis (Inst), Jazz Pharmaceuticals (Inst), Astellas Pharma (Inst), Chugai Pharma (Inst), Agios (Inst), Daiichi Sankyo (Inst), MaatPharma (Inst), Roche (Inst), AbbVie

Travel, Accommodations, Expenses: Incyte, Celgene, Sanofi, Amgen, Novartis, Daiichi Sankyo, Gilead Sciences

Rakesh Popat

Honoraria: Janssen, Takeda, Celgene, GlaxoSmithKline

Consulting or Advisory Role: Takeda, AbbVie, GlaxoSmithKline, Celgene

Research Funding: Takeda (Inst)

Travel, Accommodations, Expenses: Janssen, Takeda

Cecilia Carpio

Consulting or Advisory Role: Regeneron

Speakers' Bureau: Takeda

Travel, Accommodations, Expenses: Gilead Sciences, Novartis

César Molinero

Employment: Oryzon Genomics

Leadership: Oryzon Genomics

Stock and Other Ownership Interests: Oryzon Genomics

Honoraria: Oryzon Genomics

Consulting or Advisory Role: Marketing Y Comunicación Atrial

Uncompensated Relationships: Oryzon Genomics

Cristina Mascaró

Employment: Oryzon Genomics

Joaquim Vila

Employment: Oryzon Genomics

M. Isabel Arévalo

Employment: Oryzon Genomics

Tamara Maes

Employment: Oryzon Genomics, Oryzon Genomics (I)

Leadership: Oryzon Genomics, Oryzon Genomics (I)

Stock and Other Ownership Interests: Oryzon Genomics, Oryzon Genomics (I), Mendelion Lifesciences, Mendelion Lifesciences (I), Palo Biofarma, Palo Biofarma (I)

Carlos Buesa

Employment: Oryzon Genomics

Leadership: Oryzon Genomics (Inst)

Stock and Other Ownership Interests: Oryzon Genomics

Patents, Royalties, Other Intellectual Property: Inventor in some of Oryzon's patents

Francesc Bosch

Consulting or Advisory Role: AstraZeneca, Genentech, Janssen-Cilag, Lilly, AbbVie

Speakers' Bureau: AbbVie, Janssen, Roche, AstraZeneca

Tim C. P. Somerville

Honoraria: Novartis

Consulting or Advisory Role: Novartis

Research Funding: Imago Biosciences, Cellcentric

No other potential conflicts of interest were reported.

4.2. Artículo 2

ladademstat in combination with azacitidine in patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia (ALICE): an open-label, phase 2a dose-finding study. By Olga Salamero, Antonieta Molero, José Antonio Pérez-Simón, Montserrat Arnan, Rosa Coll, Sara Garcia-Avila, Evelyn Acuña-Cruz, Isabel Cano, Tim C P Somervaille, Sonia Gutierrez, María Isabel Arévalo, Jordi Xaus, Carlos Buesa, Ana Limón, Douglas V Faller, Francesc Bosch, Pau Montesinos. Lancet Haematol. 2024 Jul;11(7): e487-e498. doi: 10.1016/S2352-3026(24)00132-7.

<https://ddd.uab.cat/record/313069>

doi: 10.1016/S2352-3026(24)00132-7.

<https://ddd.uab.cat/record/313069>

doi: 10.1016/S2352-3026(24)00132-7.

<https://ddd.uab.cat/record/313069>

doi: 10.1016/S2352-3026(24)00132-7.

<https://ddd.uab.cat/record/313069>

doi: 10.1016/S2352-3026(24)00132-7.

<https://ddd.uab.cat/record/313069>

doi: 10.1016/S2352-3026(24)00132-7.

<https://ddd.uab.cat/record/313069>

doi: 10.1016/S2352-3026(24)00132-7.

<https://ddd.uab.cat/record/313069>

doi: 10.1016/S2352-3026(24)00132-7.

<https://ddd.uab.cat/record/313069>

doi: 10.1016/S2352-3026(24)00132-7.

<https://ddd.uab.cat/record/313069>

doi: 10.1016/S2352-3026(24)00132-7.

<https://ddd.uab.cat/record/313069>

doi: 10.1016/S2352-3026(24)00132-7.

<https://ddd.uab.cat/record/313069>

doi: 10.1016/S2352-3026(24)00132-7.

<https://ddd.uab.cat/record/313069>

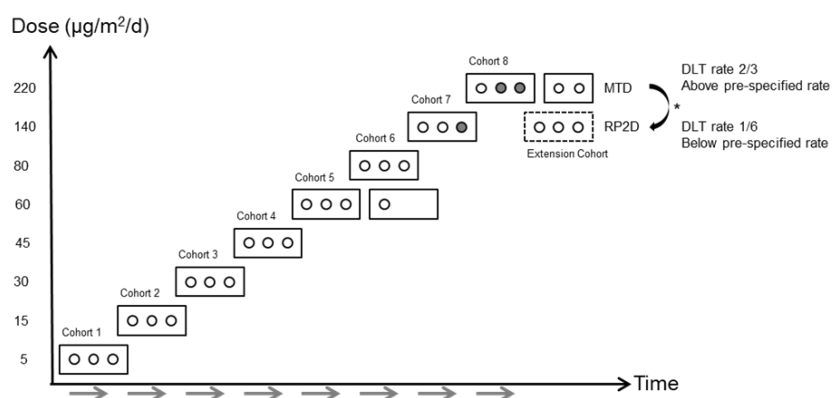
doi: 10.1016/S2352-3026(24)00132-7.

<https://ddd.uab.cat/record/313069>

5. RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS

El primer trabajo recoge la experiencia del uso por primera vez en humanos de ORY-1001, un potente inhibidor de LSD1, en un ensayo fase 1 para pacientes con leucemia aguda mieloblástica en situación de recaída o refractariedad con el objetivo de recabar información sobre: su comportamiento farmacocinético, midiendo sus concentraciones plasmáticas mediante HPLC-MS/MS en días 1, 5 y 26 de un ciclo de 28 días y determinando la T_{máx}, AUC, vida media (40-100 h) y tasa de acumulación tras dosis repetidas para evidenciar el perfil de absorción, distribución, metabolismo y eliminación del fármaco en humanos; su perfil farmacodinámico en humanos basados en datos previos obtenidos en modelos murinos, midiendo mediante PCR cuantitativa en sangre, biomarcadores asociados a diferenciación leucémica (VCAN, S100A12, LY96 y CD86) en modelos de LMA con reordenamientos de MLL/KMT2A, en muestras recogidas antes y durante el tratamiento; y la seguridad de su administración en humanos a las dosis supuestamente efectivas en base a estudios pre-clínicos, registrando los efectos adversos observados desde la primera toma del fármaco de acuerdo la clasificación del CTCAE v3.0 para determinar la gravedad y relación con el tratamiento. Para ello, se reclutaron pacientes siguiendo el esquema de escalado de dosis "3+3", siendo las dosis evaluadas: 5, 15, 30, 45, 60, 80, 140 y 220 mg/m²/día, vía oral, dispensado en jeringa, durante 5 días consecutivos y 2 días de descanso en ciclos de 28 días (días 1-5, 8-12, 15-19, 22-26), hasta progresión o intolerancia o criterio del investigador o decisión del paciente. Una vez determinada la máxima dosis tolerada se evaluó la dosis en una cohorte de extensión.

Modelo de escalado de dosis en la fase I de primera administración en humanos



* Maximum tolerated dose (MTD) was 220 µg/m²/d, due to 2 fatal infections. Dose of 140 µg/m²/d was decided for the extension cohort (EC) considering that haematological, pharmacodynamic and pharmacokinetic maximal target occupancy of LSD1 by drug was evidenced with this dose.

Adaptado de Cook et al. Molec Oncol 2015;9(5):997-1007

Características de los pacientes:

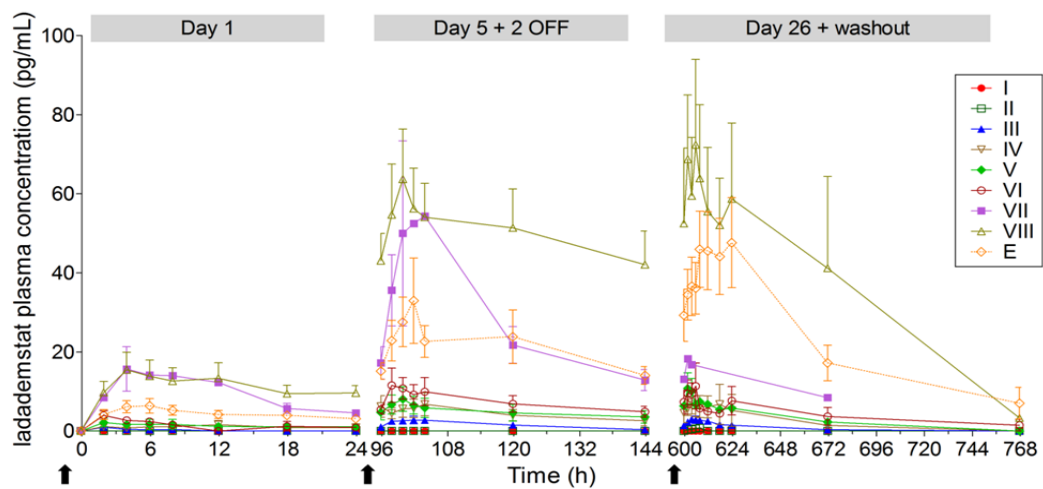
En el estudio se incluyeron 41 pacientes con LMA refractaria (24;59%) o en recaída (17; 41%); 27 en la primera parte de escalado de dosis y 14 en la parte de expansión. La edad mediana de los pacientes incluidos fue de 61 años (rango: 20-84). Las características clínicas y biológicas fueron las esperables para la población de estudio, con una alta proporción de pacientes de alto riesgo (refractarios, características citogenéticas y moleculares de alto riesgo, ≥ 2 tratamientos previos).

Dosis Administradas y Escalado en base a los datos de PK, PD y toxicidad:

La respuesta farmacodinámica se correlacionó con las concentraciones plasmáticas del fármaco (PK) para evaluar la relación dosis-respuesta, lo que muestra una visión integral de la actividad del fármaco en esta población de pacientes. Esto, se correlacionó a su vez con los efectos adversos grado 3 o más registrados en los pacientes a lo largo del periodo de seguimiento, lo que permitió determinar la dosis máxima tolerada en la primera parte del estudio (definida como la presencia de toxicidades limitantes de dosis en al menos dos pacientes de cada cohorte de 3) y proceder a confirmar la seguridad del fármaco en la parte de extensión.

Los datos de farmacocinética mostraron que ladademstat presentó una rápida absorción, con una concentración máxima (C_{max}) alcanzada aproximadamente 4 horas después de la administración (Rango: 2-8), con una ratio de acumulación de 3 a 6 tras dosis repetidas. Mostró amplia distribución tisular (volumen ~200 veces el agua corporal total) y vida media de distribución de 40-100 h. Se metabolizó principalmente en hígado y se eliminó con una vida media terminal de unas 8 h, permitiendo dosificación diaria.

Figura ejemplo de datos de farmacocinética

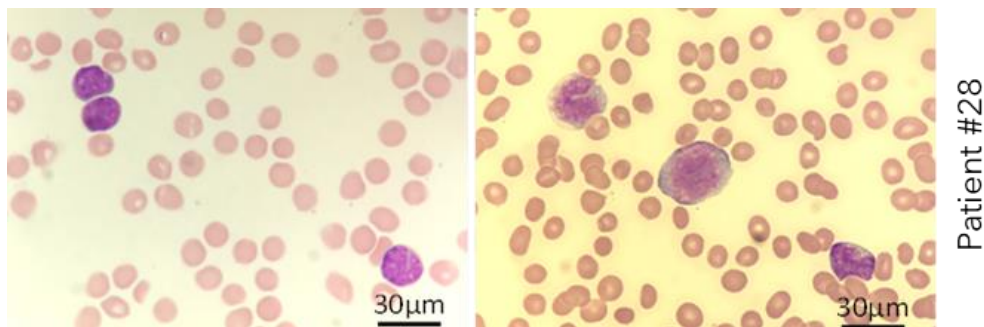


Farmacocinética de ladademstat. Los niveles plasmáticos se evaluaron mediante HPLC-MS/MS en muestras seriadas (D1, D5, D26), muestras valle y muestras de lavado. Se muestran los niveles plasmáticos medios en las cohortes I-VIII (líneas continuas) y de extensión, E (línea punteada).

Parameters	Extension Cohort – 140 ug/m ² /d		
	Day 1	Day 5	Day 26
AUC _{0-24 hr} (pg·hr/mL)	98.76 ± 85.46 (3.38-321.31)	664.64 ± 722.73 (71.18-2995.80)	937.67 ± 542.04 (335.40-1763.80)
C _{max} (pg/mL)	7.49 ± 6.46 (1.17-22.10)	35.01 ± 40.08 (5.49-166.00)	54.93 ± 32.44 (16.00-107.00)
T _{max} (hr)	5.00 (4.00-6.50)	5.00 (4.00-8.00)	6.00 (4.00-8.00)
AUC _{inf} (pg·hr/mL)	-	-	5523.27 ± 5060.26 (1126.97-13660.00)
Half life (hr)	-	-	55.70 (39.39 -119.69)

Parámetros farmacocinéticos de iadademstat en la cohorte de extensión.
AUC_{0-24h}: Área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo entre 0 y 24 h. C_{máx}: Concentración plasmática máxima (pico) del fármaco. T_{máx}: Tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima (pico). AUC_{inf}: Área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde el inicio hasta el infinito. Los valores se muestran como media ± DE, con el rango entre paréntesis.

Los datos de farmacodinámica mostraron que la inhibición de LSD1 por iadademstat es dosis-dependiente, alcanzando hasta un 80% de inhibición en células mononucleares. Se observó aumento significativo de CD11b y CD14, indicativo de diferenciación mieloide y monocítica, especialmente en pacientes con translocaciones KMT2A. Morfológicamente, se evidenció maduración de blastos inmaduros hacia células más diferenciadas.



A nivel molecular, se detectó disminución de VCAN y aumento de S100A12, CD86 y LY96, sugiriendo diferenciación leucémica y posible modulación de respuestas inmunes, lo que respalda el potencial terapéutico de iadademstat en LMA. Ejemplo de diferenciación morfológica en paciente con rMLL tratado con ORY-1001 en el día 1 y el día 21 del primer ciclo

					Maximum response (-ΔΔCp)											
Morph. differ. ^a	Blast % variation ^a	Patient Id.	FAB Subtype ^b	Time period (h)	VCAN	LYZ	GPR65	S100A12	LY96	CTSG	ANXA2	CRISP9	VIM	CAMSAP2	CD86	ITGAM
✓	↓ ^c	28 ^d	M4	600-768	6.6	4.9	3.2	7.1	7.0	5.2	3.1	2.6	1.9	4.6	5.3	4.0
✓	↓	29	M4	600-768	2.2	0.9	4.8	2.8	5.9	2.3	3.2	4.4	0.7	3.0	3.9	3.7
✓	↓	36 ^d	M5a	98-168	9.1	1.2	0.9	5.0	3.3	-3.3	2.6	3.5	0.5	-1.2	2.9	2.3
✓	=	31	M4	98-168	1.2	-2.4	-4.4	-3.9	4.1	2.5	-3.2	-2.5	-1.3	2.9	2.8	2.8
✗	=	33	M4	600-768	4.3	1.4	6.4	-3.2	-1.1	na	na	na	na	na	6.0	-1.2
✗	=	37	M5a	600-768	-2.9	-4.0	-4.8	-3.5	-4.6	-4.7	-1.1	3.3	-2.0	-2.3	-2.8	-1.8
✗	n/a	30	M5b	98-168	-1.6	na	na	na	1.6	na	na	na	na	na	na	na
✗	↓ ^e	39	M2	98-168	2.2	2.3	3.0	-2.4	3.1	1.8	2.0	3.5	2.4	3.7	2.0	1.3
✗	↑	41	M2	98-168	2.1	2.2	2.3	-2.1	-2.4	na	1.6	3.1	na	2.5	-0.8	-3.2
✓	↑	38	M2	600-768	-4.5	-5.5	-4.7	-5.3	-2.6	2.9	-2.8	-5.2	2.8	-3.4	-4.0	-5.4
✗	↓ ^c	32	M6a	98-168	-1.2	-1.2	1.5	2.1	1.5	0.7	1.4	1.1	0.6	1.4	-1.3	-1.8
✗	↓	35	M6a	600-768	3.7	-3.1	-2.6	-3.2	-2.0	-3.9	2.3	3.9	2.7	2.6	-0.9	-1.6
✗	↑	34	M6a	600-768	-2.6	-2.6	-3.4	-3.5	5.1	-3.0		5.0	-3.3	2.8	3.8	3.0
✗	↑	40	M6a	600-768	2.6	2.5	2.3	-3.6	3.4	-9.1	2.5	-3.3	3.5	4.8	2.8	1.3

Datos de expresión génica (células sanguíneas) para un panel de biomarcadores de diferenciación analizados por qRT-PCR en la cohorte de extensión. Los datos se expresan como -ΔΔCp (calculado en relación con la expresión del gen endógeno HPRT1 y con la muestra previa a la dosis). Se muestra la respuesta máxima durante el período de tratamiento. Los valores en magenta muestran la sobreexpresión génica y los valores en rosa la supresión génica

a. Diferenciación en médula ósea o sangre y la variación del porcentaje de blastos respecto al basal

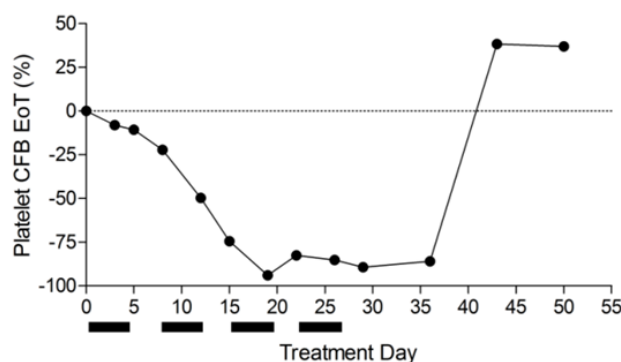
b. En gris los casos con diferenciación con anomalías del gen MLL.

c. Entre D5 y D12 o D15 y D29 de tratamiento

d. Diagnóstico de síndrome de diferenciación. La última columna muestra el porcentaje de blastos en el PB al inicio.

Todos los pacientes experimentaron eventos adversos relacionados con el tratamiento durante el periodo de seguimiento. Se reportaron 66 efectos adversos graves (AEs grado 3-4 y SAEs); los más comunes fueron a nivel hematológico la trombopenia (61%), la neutropenia (68%), la anemia (29%) y, como extra hematológicos, las infecciones. Se reportaron tres efectos adversos severos: 2 casos de síndrome de diferenciación que se manejaron con corticoterapia y suspensión del fármaco; uno de ellos fue fatal y 1 caso de hemorragia intracraneal, que se consideró posiblemente relacionada (dado el mecanismo de acción del fármaco y lo observado en estudios pre-clínicos). También se observaron efectos adversos leves (grado 1-2) no hematológicos, siendo los más habituales la fatiga (34%), las náuseas (22%) o las mucositis (17%) i diarrea (17%).

Comportamiento de la trombopenia en un paciente con recuento basal normal durante el tratamiento y una vez parado.



Ejemplo de la dinámica plaquetaria en el paciente 21 de la cohorte VII, con un recuento pre-dosis de $149 \times 10^9/L$, que refleja una reducción de los niveles dependiente del tiempo, seguida de un rebote al parar el fármaco. Las barras negras indican el tratamiento con ORY-1001.

Se testaron dosis de entre 5 y $220 \mu g/m^2/día$, determinando que la dosis máxima tolerada fue de $220 \mu g/m^2/día$, sin embargo, se determinó que la dosis recomendada para la extensión fuese de $140 \mu g/m^2$, debido a la aparición de eventos adversos graves y la evidencia de saturación de biomarcadores a dosis aún menores.

La mediana de ciclos recibidos por paciente fue de 2 (rango: 1-6).

Eficacia antileucémica:

Los datos de respuestas de acuerdo con las recomendaciones del grupo internacional de expertos fueron pobres. Sin embargo, la evidencia de disminución transitoria del porcentaje de blastos, la diferenciación morfológica reportada en muestras de médula ósea o sangre periférica y los datos de diferenciación molecular fueron indicativos de una fuerte activación biológica. Se reportó una RC/RCi en 1 paciente, respuesta parcial en 4 (10%) y enfermedad estable en 12 pacientes (29%). La mediana de duración de la respuesta fue de 4,5 meses (rango: 2-9) y la mediana de supervivencia global de la serie fue de 6,6 meses (IC 95%: 4,2-9,1).

Se observaron mejores resultados en determinados subgrupos de pacientes, como los que presentaron reordenamientos de KMT2A (MLL). En este caso, la tasa de respuesta global fue de 44% (4/9 pacientes).

Los datos obtenidos apoyaron el desarrollo de un ensayo clínico piloto fase 2a de la combinación de iadademstat en administración oral (dispensación en jeringa) a una dosis inicial de 60 o 90 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$ durante 5 días consecutivos y dos de descanso de forma semanal en ciclos de 28 días con azacitidina (gold-estándar de tratamiento en ese momento) subcutánea o endovenosa 75 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{día}$ días 1-7 o 5-2 descanso-2, en primera línea para pacientes con LMA no candidatos a tratamiento intensivo para evaluar la toxicidad, seguridad, tolerabilidad y eficacia preliminar de la combinación de iadademstat y azacitidina y determinar la mejor dosis de iadademstat en la combinación. Se estableció por protocolo la posibilidad de disminuir los días de administración y escalar hasta 140 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ en función de los datos de eficacia y seguridad durante el seguimiento.

Características de los pacientes:

Entre 2018 y 2020 se incluyeron 36 pacientes adultos, con una mediana de edad de 76 años, de 6 centros españoles con diagnóstico de LMA de acuerdo con los criterios de la OMS2016 previamente no tratada, con estado general conservado (ECOG 0-2) y no candidatos a tratamiento intensivo, tras confirmar el cumplimiento de todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión y obtención del consentimiento informado en todos los pacientes. Las características epidemiológicas, clínicas y biológicas de la serie fue el esperable para la población de estudio.

Evaluación de la Seguridad:

Todos los pacientes presentaron algún efecto adverso, recogidos según la definición de los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE, versión 4.0), evaluados semanalmente en el primer ciclo y luego al inicio de cada ciclo posterior. Los efectos adversos más frecuentemente reportados fueron trombocitopenia (69%), neutropenia (61%) y anemia (42%), principalmente de grado 3-4. Tres casos (8%) presentaron efectos adversos graves: una hemorragia intracraneal fatal, un síndrome de diferenciación y neutropenia febril.

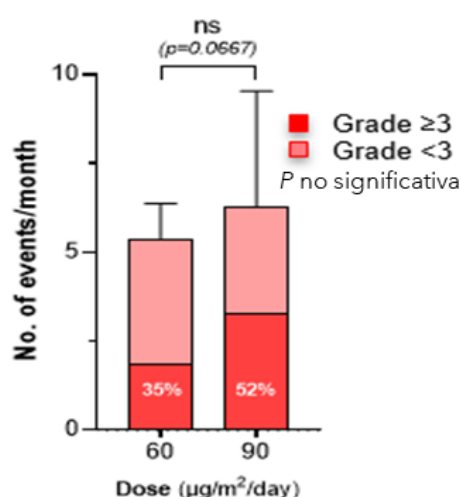
La mortalidad temprana a 30 días fue del 11%, consistente con tratamientos de baja intensidad en LMA en población de edad avanzada de alto riesgo. Las causas de muerte en estos pacientes fueron: hemorragia intracraneal, 2 pacientes; un paciente falleció por complicaciones relacionadas con una infección por COVID19; otro paciente falleció por progresión de la enfermedad.

Tabla resumen de los efectos adversos reportados relacionados con la terapia

Overview of AEs ^{#4}	AEs (n)					
Subjects with	60 µg/m ² /d n=17	90 µg/m ² /d n=19	Overall n=36	60 µg/m ² /d n=17	90 µg/m ² /d n=19	Overall n=36
AEs	17 (100.0)	19 (100.0)	36 (100)	16 (94.1)	17 (89.5)	33 (91.7)
SAEs	16 (94.1)	18 (94.7)	34 (94.4)	1 (5.9)	2 (0.5)	3 (8.3)**
AEs ≥G3	17 (100)	19 (100)	36 (100)	15 (88.2)	16 (84.2)	31 (86.1)
AEs leading to treatment reduction	2 (11.8)	7 (36.8)	9 (25.0)	2 (11.8)	5 (26.3)	7 (19.4)
AEs leading to treatment delay	10 (58.8)	11 (57.9)	21 (58.3)	7 (41.2)	8 (42.1)	15 (41.7)
AEs leading to treatment hold	9 (52.9)	13 (68.4)	22 (61.1)	6 (35.3)	4 (21.1)	10 (27.8)
AEs leading to treatment discontinuation	5 (29.4)	7 (36.8)	12 (33.3)	0	2 (10.5)	2 (5.6)
Fatal AEs	3 (17.6)	8 (42.1)	11(30.6)*	0	1 (5.3)	1 (2.8)

Con la dosis de 60mg/m² se evidenció: Trombopenia, 53%; Neutropenia, 65%; Anemia, 14%; sin eventos fatales relacionados con el fármaco. Mientras que con la dosis de 90mg/m², 68% presentaron trombopenia, 79% neutropenia y 11% anemia; en este grupo se reportó un evento fatal (hemorragia intracraneal, posiblemente relacionada con el tratamiento en un paciente con trombopenia de base sin que hubiese alcanzado todavía ninguna respuesta). En ambas dosis, se realizaron ajustes de tratamiento, como interrupciones, retrasos o reducciones de dosis, para manejar la toxicidad observada de acuerdo con lo preestablecido en el protocolo.

Efectos adversos en función de la dosis administrada



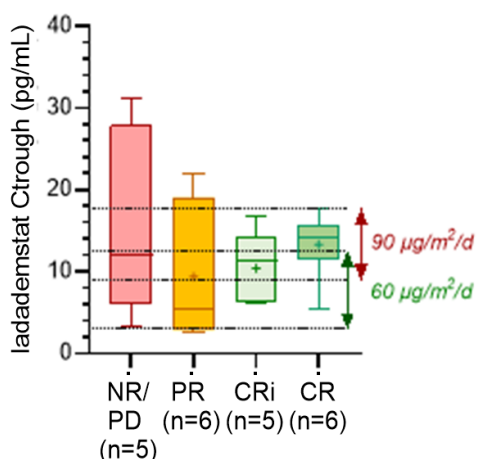
Análisis Farmacocinético y Farmacodinámico:

Se midió la concentración plasmática de iadademstat y su acumulación en el día 5 frente al día 2 del primer ciclo de tratamiento para las dos dosis de iadademstat testadas en la combinación. Así mismo, se evaluó el grado de unión de LSD1. Iadademstat mostró una acumulación en plasma con dosis repetidas: en el día 5, las concentraciones plasmáticas aumentaron de manera dosis-dependiente.

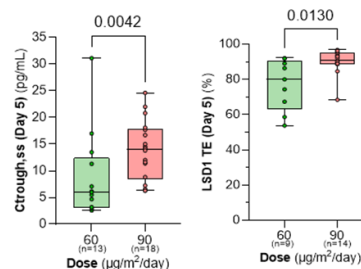
Con la dosis de 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2$, la media de la concentración plasmática en el día 5 fue de 8.7 pg/mL (IC 95%: 3.9-13.6). Mientras que con la dosis de 90 $\mu\text{g}/\text{m}^2$, fue de 13.6 pg/mL (IC 95%: 10.4-16.7), mostrando un incremento significativo comparado con la dosis más baja ($p = 0.013$).

Datos de farmacocinética con las dos dosis empleadas en el estudio

Patients with deeper responses show median iadademstat C_{trough} levels achieved in the majority of patients in the 90 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ cohort



Higher C_{trough} and LSD1 TE are achieved in the 90 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ dose cohort



La inhibición de LSD1 en este estudio se midió por técnicas de citometría de flujo en los días 2 y 5 de tratamiento, siendo significativamente superior en el día 5 con la dosis de 90 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ respecto a la de 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2$: 91.7% (IC 95%: 89.3-94.1) vs 77.1% (IC 95%: 66.0-88.2) [$p = 0.017$].

Eficacia:

Se evaluaron las respuestas globales en los pacientes que al menos se realizaron el primer estudio de médula ósea de acuerdo con los criterios de respuesta del IWG ajustado para la LMA. Se evaluó la enfermedad residual medible mediante citometría

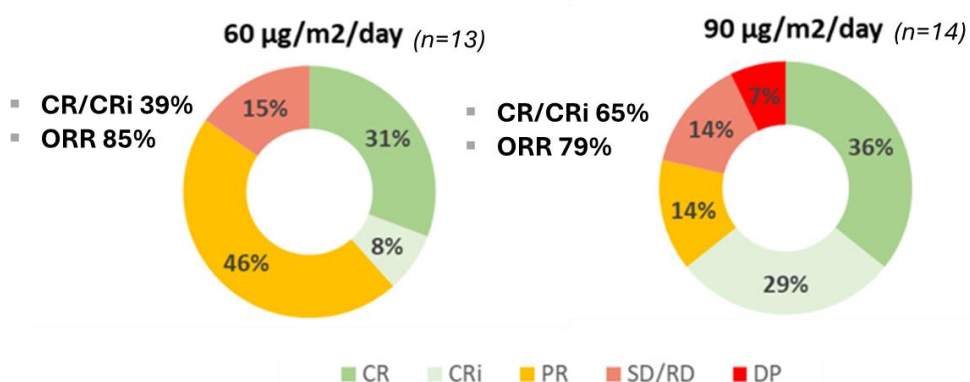
de flujo multiparamétrica o PCR cuantitativa de acuerdo con las recomendaciones de la ELN2017, en los casos que alcanzaron una respuesta completa, de forma opcional en cada centro. Adicionalmente se analizaron otros parámetros como tiempo a la respuesta, duración de la respuesta y supervivencia global. Los pacientes fueron seguidos durante al menos 30 días después de la última dosis para monitorizar efectos adversos tardíos y recoger datos de supervivencia. Se documentó cualquier tratamiento anti-leucémico posterior y los resultados clínicos asociados.

Veintisiete pacientes fueron evaluables para respuesta. La tasa de respuesta objetiva, que incluyó RC/RCi/RP, fue del 82%, con 52% alcanzando remisión completa (RC) o remisión completa con recuperación hematológica incompleta (RCi).

El 91% de los pacientes evaluados para determinar la enfermedad residual medible por citometría de flujo multiparamétrica, una vez alcanzada la respuesta, presentaron enfermedad indetectable.

La mediana de duración de la respuesta fue de 269 días; con un 36% de pacientes con una duración de 12 meses o más.

Las respuestas en función de la dosis recibida fueron las siguientes: con la dosis de 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2$, 13 pacientes fueron evaluables, obteniendo una tasa de respuestas globales fue del 85% con 39% en RC/RCi y enfermedad residual no detectable en todos los pacientes testados (4). Mientras que con la dosis de 90 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ se evaluaron 14 pacientes, con 79% de pacientes en respuesta siendo el 64% RC/RCi y enfermedad residual indetectable en el 86% de los casos con el dato disponible (7/8).



La dosis de 90 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ fue seleccionada como la dosis recomendada para futuros estudios debido a las respuestas más profundas (mayor tasa de RC y RCi) y una mejor inhibición de LSD1, a pesar de un incremento porcentual en los efectos adversos,

considerando que la toxicidad hematológica fue manejable con medidas de soporte intensivas al inicio en la mayoría de los pacientes.

Con una mediana de seguimiento de 22 meses (rango intercuartílico: 16-31), la mediana de la supervivencia global a 2 años de los pacientes tratados fue de 338 días, con un intervalo de confianza (IC) del 95% de 137 a 873 días. A los 6 meses seguían vivos un 67% de pacientes y a los 12 meses el 48%.

A destacar, que los pacientes con LMA con componente monocítico o monoblástico (M4/M5) que fueron evaluables para respuesta, el 88% (7/8) presentaron respuesta clínicamente significativa y enfermedad residual indetectable en el 100% de los pacientes en RC/RCi. Las respuestas en este subgrupo fueron particularmente duraderas, con una mediana de duración no alcanzada y un 71% de casos que mantenían la respuesta a los 12 meses. La mediana de supervivencia global a 24 meses fue del 60% (IC 95%: 20-85%) en este grupo.

En relación con el perfil molecular, que los siete pacientes con mutaciones en RAS respondieron. La mediana de supervivencia global en este grupo fue de 467 días (IC 95%: 137-no evaluable), lo que sugiere respuestas sostenidas. Entre los 8 pacientes con mutaciones de TP53, 6 (75%) respondieron, con una mediana de duración de la respuesta de 239 días (IC 95%: 155-no evaluable) y una supervivencia de 305 días (IC 95%: 55-471 días). Los resultados en pacientes con FLT3 fueron más variables.

Globalmente los resultados de ambos estudios confirman la capacidad inhibidora de LSD1 de iadademstat, su capacidad de inducir diferenciación en monoterapia en pacientes con LMA de alto riesgo, así como datos preliminares de eficacia en combinación con azacitidina, particularmente con la dosis de 90µg/m². Resulta un fármaco seguro para combinar con hipometilantes aunque se debe prestar especial atención a la trombocitopenia inducida por el propio mecanismo de acción y eventual síndrome de diferenciación. Es necesario generar evidencia en un mayor número de pacientes. Evaluar su papel en combinación con otros fármacos aprobados en LMA y realizar estudios randomizados que permitan comparaciones directas con el estándar de tratamiento en poblaciones concretas.

6. RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN

Contexto actual del tratamiento de la LMA:

La leucemia mieloide aguda (LMA) es una neoplasia hematológica caracterizada por la expansión clonal de células progenitoras mieloides inmaduras, que se acumulan en la médula ósea y otros tejidos, provocando insuficiencia medular y complicaciones severas (1). El principal factor pronóstico en esta entidad viene definido por las alteraciones genéticas y moleculares, siendo más frecuente hallar anomalías de alto riesgo en la población de edad más avanzada, con mayor probabilidad de no recibir tratamiento intensivo y también en pacientes con enfermedad refractaria o recaída de forma precoz (1). Los avances terapéuticos emergidos en la última década, con la incorporación de terapias dirigidas en combinación con quimioterapia intensiva o en monoterapia en situación de recaída o refractariedad, así como la generalización del uso combinado de venetoclax y azacitidina (o ivosidenib y azacitidina en pacientes con mutación de IDH1) en los pacientes no candidatos a tratamiento intensivo, han proporcionado beneficios tanto en respuestas como en supervivencia (3). Sin embargo, sigue siendo una enfermedad de mal pronóstico para muchos de los pacientes y es imprescindible desarrollar nuevos esquemas de tratamiento que permitan mejorar los resultados, sin incrementar significativamente la toxicidad (2). A su vez, es esencial investigar biomarcadores predictores de respuesta que nos guíen en la elección de la mejor estrategia terapéutica para cada paciente.

Hoy en día, el tratamiento estándar no intensivo de la LMA se basa en la combinación de azacitidina con venetoclax con una mediana de respuestas del 66% y una supervivencia mediana de alrededor de 14 meses (255); sin embargo, recientes estudios con mayor seguimiento muestran que no se trata de una opción curativa y que siguen existiendo subgrupos biológicos de la LMA que no se controlan adecuadamente con esta estrategia, siendo imprescindible el desarrollo de nuevos esquemas de tratamiento, tanto en recaída como en primera línea (344).

Entre los mecanismos implicados en la leucemogénesis, la hipermetilación de determinados genes de transcripción da lugar a un bloqueo de la diferenciación y proliferación excesiva de las células blásticas, por ello, el desarrollo de fármacos que intervengan este mecanismo se ha planteado desde hace años como una herramienta potencialmente eficaz. En la última década algunos estudios han mostrado que LSD1 está altamente expresada en multitud de tumores, incluida la LMA y se han testado inhibidores de LSD1 en fases pre-clínicas mostrando su potencialidad como estrategia terapéutica para pacientes con LMA.

iadademstat, un fármaco oral de formulación líquida es un inhibidor potente y selectivo de LSD1 y que ha demostrado su capacidad para inducir la diferenciación de células leucémicas, una estrategia que ha sido exitosa en otras formas de leucemia, como la leucemia promielocítica aguda tratada con ácido transretinoico (4). Más aún, ha mostrado ser capaz de sacar del estado quiescente a la célula madre leucémicas e inducir su diferenciación y reducir su proliferación, lo que le hace un fármaco atractivo para combinar con otros fármacos más dirigidos a diana específica (3). En este trabajo, se muestran los resultados de dos estudios clínicos piloto que sientan las bases del potencial terapéutico de los inhibidores de LSD1 por primera vez en humanos:

Datos de eficacia y seguridad

El estudio fase 1 de escalado de dosis con iadademstat (ORY-1001) ha proporcionado por primera vez en humanos información relevante sobre la seguridad, tolerabilidad y actividad anti leucémica de la inhibición de LSD1 en un grupo limitado de pacientes con LMA recaída o refractaria. El estudio mostró cambios en la expresión de genes asociados con la diferenciación (sin bien de forma heterogénea), un porcentaje significativo de pacientes mostró un aumento en la expresión de CD11b (diferenciación mieloide) y se observó diferenciación morfológica en sangre periférica o médula ósea en algunos pacientes, así como disminución transitoria del porcentaje de blastos. Aunque el estudio no fue diseñado para evaluar la eficacia, se documentaron respuestas parciales y una RCi. Globalmente, las respuestas del estudio muestran que iadademstat en monoterapia ofrece respuestas modestas en LMA avanzadas, hecho esperable en una población previamente tratada, de edad avanzada y con factores de pronóstico adverso (345). La esperable rápida progresión de la enfermedad bajo tratamiento en monoterapia impacta en una menor exposición al fármaco que eventualmente podría mejorar la eficacia de este. Además, el reducido número de pacientes en cada nivel de dosis (debido al diseño de 3+3) limita la capacidad de evaluar la consistencia de los efectos farmacodinámicos observados; en particular en las primeras fases de escalado, con dosis infra terapéuticas del fármaco (efecto comúnmente observado en este tipo de ensayos, en que se debe primar la seguridad y evitar en la medida de lo posible efectos adversos indeseados con escalados de dosis más rápidos).

La LMA en situación de R/R con múltiples tratamientos previos es una situación médica compleja per se lo que dificulta la interpretación de los datos de seguridad, pues la mayoría de los efectos adversos descritos en el estudio fase 1 se relacionaron

con la propia enfermedad y no con el fármaco a estudio. La mielosupresión y sus consecuencias clínicas, pudieron ser manejadas satisfactoriamente con las medidas habituales en la mayoría de los casos. Sin embargo, el desarrollo de síndrome de diferenciación en 2 pacientes, uno fatal, la trombopenia severa y la presentación de hemorragias intracraneales precoces indica que se deben establecer las medidas de soporte de forma precoz o preventiva de los efectos adversos más habituales para no perjudicar la eficacia del tratamiento (345). Su perfil farmacocinético y de toxicidad, limitado esencialmente al compartimento hematopoyético, lo hacen un buen fármaco para terapias combinadas, lo que en base a otros estudios reportados mitiga el síndrome de diferenciación. El trabajo, constituye un primer paso hacia la validación clínica de iadademstat como herramienta terapéutica para la LMA. El estudio ha proporcionado una base sólida del efecto anti-leucémico atribuible directamente a la inhibición de LSD1 con iadademstat en monoterapia para el diseño de estudios de combinación.

En el estudio fase IIa, la dosis recomendada se descendió de 140 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ (monoterapia) a 90 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ al combinar con azacitidina, en base a que la combinación de los dos fármacos epigenéticos aumenta el efecto farmacodinámico, lo que permite bajar dosis sin perder potencia. La combinación de iadademstat con azacitidina resultó en una alta tasa de respuestas globales, con negatividad de la enfermedad residual en prácticamente todos los casos y una supervivencia mediana superior al estándar de tratamiento entonces (azacitidina en monoterapia), confirmando la sinergia efectiva entre iadademstat y azacitidina. De las dos dosis evaluadas, la dosis de 90mg/m² se asoció a mayor calidad de la respuesta y mejor comportamiento farmacocinético y farmacodinámico, siendo escogida como la dosis para la combinación con azacitidina. Adicionalmente se observaron resultados prometedores en subtipos con mala respuesta reportada el estándar actual de tratamiento (venetoclax y azacitidina), como la LMA con diferenciación monocítica o monoblástica o las mutaciones de RAS (346). La combinación, ofrece un enfoque innovador y efectivo que podría llenar un vacío en el tratamiento de la LMA, especialmente en pacientes no elegibles para terapias intensivas o de determinados grupos biológicos con malos resultados con las terapias actuales.

Los efectos adversos relacionados con el tratamiento reportados con la combinación de iadademstat y azacitidina, fueron fundamentalmente trombopenia y neutropenia grados 3-4; hallazgo coherente con el mecanismo de acción y con los efectos

esperados en la LMA, especialmente en pacientes que ya presentan un perfil hematológico comprometido. Ambos estudios confirman que la ventana terapéutica intermitente, *5 días on/2 off*, revierte parcialmente la inhibición de LSD1 como demuestra la recuperación de plaquetas al parar el fármaco observada en algunos pacientes. Este efecto, permitiría explorar ajustes de dosis en futuros esquemas de combinación con iadademstat con el fin de limitar la toxicidad hematológica. Se reportaron pocos efectos adversos graves, como fiebre neutropénica, síndrome de diferenciación. La tolerancia general de la combinación fue favorable, permitiendo ajustes de dosis y pausas en lugar de suspensiones definitivas en la mayoría de los casos. No se observaron toxicidades no esperadas en la combinación, lo que sugiere que puede ser un régimen terapéutico apropiado en pacientes vulnerables (346).

Limitaciones principales de estos trabajos

La gran heterogeneidad biológica de la enfermedad y los pocos pacientes y muestras analizables en cada cohorte del estudio en monoterapia podrían tener impacto en la heterogeneidad de los datos observados a nivel de diferenciación, tanto a nivel morfológico, como de expresión de marcadores. El diseño abierto y no controlado, junto con el tamaño reducido de la muestra, limita la generalización de los resultados y la capacidad de atribuir directamente los efectos observados al tratamiento con la combinación e impide una comparación directa con otros tratamientos de referencia en cuanto a datos de eficacia y toxicidad.

No hubo diversidad étnica en el estudio.

No se puede obviar la posible influencia de la pandemia de COVID-19 en la recolección de datos y muestras en un estudio multicéntrico; ni la tasa de mortalidad inicial observada en el estudio fase 2, lo que podría limitar también la generalización de los resultados.

Comparación con otros tratamientos emergentes:

En el panorama actual de tratamientos emergentes para la LMA, iadademstat se posiciona como una opción diferenciadora frente a inhibidores de FLT3, como gilteritinib, y a inhibidores de BCL-2, como venetoclax. Los inhibidores de FLT3 han mostrado altas tasas de respuesta en pacientes con mutaciones específicas, aunque su eficacia se ve comprometida por el desarrollo de resistencia (347). Mientras que venetoclax, especialmente en combinación con agentes hipometilantes, ha alcanzado

tasas de remisión del 50-70%, con una supervivencia mediana de 14,7 meses, demostrando su eficacia en el manejo de LMA; presenta un perfil de seguridad aceptable limitado esencialmente al compartimento hematopoyético que requiere de un manejo especializado y condiciona ajustes de dosis y duración de los ciclos en prácticamente todos los pacientes, una vez alcanzada la remisión (344). El estudio ALICE mostró que el "tratamiento epigenético dual" puede ser una herramienta eficaz, tal y como han confirmado estudios posteriores. En este estudio, la trombocitopenia grado 3-4 afectó a >60 % de los pacientes; sin embargo, las hemorragias fatales fueron raras (1/36 pacientes) y la toxicidad es mayoritariamente reversible al parar el fármaco. En el estudio, el síndrome de diferenciación aparece como un evento de baja frecuencia, aún así, se recomienda vigilancia y tratamiento precoz, igual que en otros fármacos que inducen diferenciación (inhibidores IDH o inhibidores de menina) con los que hoy en día hay mayor experiencia (348).

Los estudios de este trabajo no deben compararse con los resultados obtenidos en ensayos fase 3 randomizados con suficiente potencia para mostrar diferencias significativas entre brazos y subgrupos de pacientes. Aun así, la combinación de iadademstat con azacitidina no solo supera las tasas de respuesta de los agentes hipometilantes solos, sino que también podría ser una alternativa efectiva para pacientes con perfiles genéticos complejos que no responden adecuadamente a otros tratamientos dirigidos. Además, la sinergia observada en estudios in vivo pre-clínicos, sugiere un mecanismo de acción complementario que podría reducir la probabilidad de resistencia terapéutica (335, Tayari *et al.* ASH 2023; 142 (Supplement 1): 5691). Al igual que venetoclax y azacitidina, los efectos adversos reportados sugieren que se requiere una monitorización estrecha y establecimiento de medidas de soporte de forma precoz o profiláctica, particularmente en el primer ciclo de tratamiento. En el estudio ALICE no se reportó lisis tumoral y en los pacientes en respuesta las citopenias no fueron persistentes. Futuros estudios deben ir dirigidos a identificar qué subgrupos de LMA obtienen mayor beneficio de la inhibición de LSD1, cuáles son las mejores combinaciones para controlar las toxicidades y optimizar la eficacia de forma individualizada (346). Idealmente, en estudios randomizados frente al estándar actual con venetoclax y azacitidina.

Desarrollo de inhibidores de LSD1:

- Identificar pacientes que se benefician:

El grado de expresión de LSD1 no se correlaciona con la respuesta a los inhibidores; la implementación de herramientas avanzadas de monitoreo, como biomarcadores específicos de diferenciación (por ejemplo, *VCAN*, *S100A12*, *LY96*) junto con datos farmacocinéticos, podría facilitar la predicción de la respuesta al tratamiento y permitir ajustes terapéuticos en tiempo real, mejorando así la eficacia clínica y reduciendo la toxicidad y deberían implementarse como marcadores de enfermedad residual en futuros ensayos clínicos para guiar la estrategia terapéutica de un modo dinámico (346,348,349).

- Desarrollar combinaciones efectivas:

El desarrollo de iadademstat debe situarse en el contexto de las terapias emergentes para LMA bien sea en tripletes con dosis ajustadas o dobletes en mantenimiento o tratamientos secuenciales, en función de los datos biológicos. En particular, con los inhibidores de FLT3 (gilteritinib, quizartinib), IDH1/2 (ivosidenib, enasidenib), BCL-2 (venetoclax), inhibidores de menina y ATRA, que han demostrado eficacia en subgrupos moleculares específicos (349, 350). En contraste, los inhibidores de LSD1 no están restringidos a una mutación específica, sino que afectan vías epigenéticas globales en la leucemogénesis. Además, hay evidencia emergente de que la inhibición de LSD1 puede modular la inmunogenicidad de la leucemia: estudios preclínicos en modelos de neoplasia sólida muestran que la pérdida de LSD1 o su inhibición farmacológica potencia la inmunidad antitumoral a través de diversos mecanismos, que incluyen: la modificación de la expresión de antígenos tumorales y de la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1) y de su ligando PD-L1, de quimiocinas, de retrovirus endógenos (ERV), de complejos mayores de histocompatibilidad (MHC) así como la activación de las vías de señalización del interferón (IFN) y del factor de crecimiento transformante beta (TGFβ). Estos hallazgos justifican explorar combinaciones de inhibidores de LSD1 con inhibidores *checkpoint* e inhibidores de PARP (351).

- Nuevos inhibidores de LSD1:

Fruto de la investigación de los inhibidores de LSD1 en la última década, actualmente se han desarrollado a nivel clínico nuevos inhibidores de LSD1 (ensayos

fase I/II): 8 inhibidores irreversibles y 2 inhibidores reversibles (CC-90011, SP-2577). Los compuestos irreversibles, basados en tranylcypromina (ORY-1001, GSK-2879552, IMG-7289), han demostrado ser altamente potentes, sin embargo, generan una mielosupresión dosis-limitante (352, 353) lo que plantea la necesidad de posologías intermitentes o reversibles; además en algunos estudios, se asocian a labilidad cardíaca atribuible a la unión covalente al FAD (Shen et al., 2024). Por otro lado, los inhibidores reversibles de LSD1 (CC-90011, SP-2577) son más selectivos en cuanto a la metilación de histonas, con una farmacocinética menos predecible (354) y presentan menor mielotoxicidad, que es relevante particularmente en las hemopatías, porque los potenciales fármacos a asociar y la propia enfermedad, condicionan una hematopoyesis comprometida. Todos han mostrado datos biológicos de diferenciación, sin embargo, el reclutamiento de pacientes queda limitado por la toxicidad hematológica y la eficacia clínica limitada en monoterapia; por ello, se plantean ensayos en combinación con fármacos habituales en las hemopatías mieloides [Tabla 9].

Todos ellos, han mostrado sinergia de la inhibición de LSD1 en combinación con quimioterapia, hipometilantes, inhibidores de histona deacetilasa (HDACi) o inhibidores de *BCL-2*. En base a estos estudios, se están desarrollando nuevos fármacos duales para LMA, como LSD1/HDAC (4SC-202, JBI-802) o LSD1/Hsp90; como estrategia para evitar resistencias y disminuir la dosis farmacológica eficaz, para mejorar el perfil de toxicidad (también en desarrollo el agente dual JBI-802 LSD1/HDAC6 en tumores sólidos y el agente reversible SP-2577 en NMD) (355). Este tipo de fármacos permitiría sincronizar en una molécula los efectos terapéuticos de vías diferentes de la leucemogénesis, con potenciales ventajas en términos de adherencia terapéutica, exposición farmacológica mínima necesaria y, posiblemente, un menor coste sanitario a la larga.

Globalmente, la inhibición de LSD1 es una estrategia potencialmente valiosa, que no sólo desbloquea la maduración celular, sino que reprograma la respuesta inmune y la reparación genómica. Es necesario desarrollar biomarcadores que ayuden a seleccionar los pacientes y/o el momento de la enfermedad en que deben usarse los inhibidores de LSD1 para maximizar su eficacia y garantizar una mielotoxicidad limitada.

Tabla 9. Desarrollo de los inhibidores de LSD1 en clínica para neoplasias mieloides

Inhibidor	Tipo de unión	Ensayos LMA (fase)	Situación y resumen de resultados	Referencia
Tranylcypromina (TCP)	Covalente	Fase 1, con ARA-C± ATRA para LMA y NMD	N=18 AML R/R Selectividad baja, ORR 30% 2RCi, 1RP; marcadores diferenciación; útil como "proof-of-concept"	Wass M et al. Leukemia 2021
Iadademstat (ORY-1001)	Covalente (TCP)	Fase 1, con aza+ven en 1º línea LMA y con gilteritinib en LMA /R/R	Sin resultados (eficacia con azacitidina, Salamero O et. Al 2024)	No disponible
Bomedemstat (IMG-7289)	Covalente	Bomedemstat + venetoclax ± ATRA fase I, posología 7 d ON/7 OFF, en ciclos de 28 días	Reclutamiento parado temporalmente para ensayo fase I en LMA; fuerte sinergia preclínica, Eficacia alrededor 60% en control esplenomegalia y síntomas en pacientes con trombocitemias esencial y mielofibrosis	Bradley TJ (no publicado)
GSK-2879552	Covalente	Fase 1 escalada de dosis, monoterapia oral diaria, 1-20mg	N=41 LMA, 5 NMD; CD11 como marcador de diferenciación pero eficacia pobre: 2 LMA con MLFS Alta toxicidad: Hemorragias (59 eventos) y trombocitopenia G4 (17 %); Riesgo/beneficio desfavorable → programa detenido	Roboz GJ et al. Leuk Lymphoma 2022
INCB059872	Covalente	F-I/II monoterapia o con ATRA/aza LMA; NMD, Mielofibrosis	Diferenciación in vitro confirmada Datos clínicos escasos. Desarrollo pausado	Jhonston G et al. Gene 2020
CC-90011 (pulrodestat)	Reversible	Fase 1 primer uso en humanos, escalado de dosis + expansión. Oral, 1 vez a la semana en ciclos de 28 días	N=69 con tumores sólidos o linfoma de zona marginal, LMA; Dosis 0,2-12mg/Kg (Dosis recomendada paa el fase 2 60mg/semana) Sin datos de respuesta Principal efecto adverso: trombopenia, reversible con ajustes	Hollebecque A et al. Cancer 2022
SP-2577 (seclidestat)	Reversible	Fase I/II, con azacitidina, oral, escalado dosis (150 mg, 300 mg, 450 mg, 600 mg, 900 mg, or 1200 mg) y expansión, en ciclos de 28 días Para NMD y LMMC	Parado el reclutamiento temporalmente	Bravo GM. (no publicado)

7. CONCLUSIONES

Conclusiones

De los trabajos con iadademstat, primer inhibidor de LSD1 testado en humanos para LMA, se concluye:

1. En los pacientes con LMA en situación de recaída o refractariedad, iadademstat en monoterapia mostró ser seguro a una dosis de 140microgramos/día con toxicidad hematológica esperada y sin identificar toxicidades *off-target* en esta población de pacientes. La trombocitopenia y el síndrome de diferenciación, si bien fueron esperables, requieren protocolos de manejo específicos para minimizar sus efectos. Ha demostrado un potencial significativo para inducir la diferenciación de las células leucémicas (citológica y molecular), especialmente en algunos subtipos moleculares, aunque con una eficacia clínica limitada.
2. Iadademstat en combinación con azacitidina se mostró seguro y eficaz a las dos dosis testadas en pacientes con LMA previamente no tratada, con una alta tasa de respuestas globales y respuestas completas profundas. Lo que demuestra que inducción de diferenciación en pacientes con LMA no promielocítica, también constituye una herramienta terapéutica válida en combinación con otros agentes epigenéticos y consolida a iadademstat como el primer inhibidor de LSD1 con beneficio clínico en la LMA previamente no tratada. La toxicidad de esta combinación queda restringida al compartimento hematopoyético y puede revertir al suspender el fármaco.
3. El estudio ALICE sugiere que la combinación de azacitidina e iadademstat podría beneficiar a pacientes peor controlados con azacitidina y venetoclax, como las LMA de componente monoblástico o con mutaciones activadoras de RAS o TP53; sin embargo, esto debe confirmarse en estudios más amplios y randomizados.

8. LÍNEAS DE FUTURO

Líneas de futuro

En los últimos años, las terapias dirigidas para LMA están emergiendo como nuevas opciones terapéuticas para subgrupos concretos de pacientes con LMA. Sin embargo, algunos subtipos siguen presentando un pronóstico muy desfavorable y estamos lejos de obtener la curación en un porcentaje alto de casos.

Iadademstat en combinación con hipometilantes es seguro y muestra eficacia sin estar aparentemente influenciado por los subtipos con componente monoblástico o mutaciones activadoras como RAS, lo que supondría una ventaja frente a la combinación actualmente estándar con venetoclax y azacitidina. Además, su perfil farmacocinético y ausencia de toxicidad extramedular lo hacen un buen candidato para nuevas terapias de combinación.

El desarrollo de estudios que evalúen combinaciones tripartitas (iadademstat, agentes hipometilantes, venetoclax y otros inhibidores dirigidos) podría proporcionar una respuesta más robusta, con el potencial de superar los mecanismos de resistencia que emergen en monoterapias o combinaciones duales y abordar mejor la heterogeneidad biológica de la LMA. Se han iniciado ensayos clínicos en Estados Unidos y Reino Unido con la triple combinación de iadademstat, azacitidina y venetoclax (NCT06514261, NCT06357182). Otros grupos, también en estados unidos, están evaluando la seguridad y eficacia de iadademstat en combinación con gilteritinib en LMA con mutación de FLT3 recaída o refractaria (NCT05546580).

Iadademstat, ejemplifica una traslación rápida, del fase I a combinaciones efectivas de fármacos en desarrollo (<4 años). Junto con otros inhibidores de LSD1 en desarrollo, configuran una nueva herramienta terapéutica para la LMA que requiere: optimizar combinaciones, mitigar la mielotoxicidad cruzada, incorporar el estudio de biomarcadores al diagnóstico y durante el seguimiento (KMT2A-r, *GFI1B*-alto, firmas de inmadurez o quiescencia (*stemness*), firmas de diferenciación monocítica) para evaluar su papel en la elección y/o modificación de la mejor combinación de fármacos de forma individualizada.

9. BIBLIOGRAFÍA

Hematopoyesis

1. Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE, Heslop HE, Weitz JI, Anastasi J, Salama ME, Abutalib S (2017). *Hematología: Principios Básicos y Práctica* (7ª ed.) ISBN: 9780323357623
2. *Pediatric Clinics of North America*. 2008;60 (6): 1273-89.
3. Gao X, Xu C, Asada N, Frenette PS. Hematopoietic Stem Cell Development: From the Embryo to the Adult Niche. *Development* 2018 Jan 22;145(2):dev13969. doi: 10.1242/dev.139691
4. Doulatov S, Notta F, Laurenti E, Dick JE. Hematopoiesis: a human perspective. *Cell Stem Cell* 2012 Feb 3;10(2):120-36.
5. Laurenti, E., Göttgens, B. From haematopoietic stem cells to complex differentiation landscapes. *Nature*, 2018, 553(7689), 418-426
6. Weissman IL, Stem cells: units of development, units of regeneration, and units in evolution. *Cell* 2000 Jan 7;100(1):157-68
7. Olson OC, Kang YA, Passequé E. Normal Hematopoiesis Is a Balancing Act of Self-Renewal and Regeneration. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2020;10:a035519
8. Rosenbauer F, Tenen DG. Transcription factors in myeloid development: balancing differentiation with transformation. *Nat Rev Immunol*. 2007 Feb;7(2):105-17
9. Benyoucef A., JJ Haigh, Brand M. Unveiling the complexity of transcription factor networks in hematopoietic stem cells: implications for cell therapy and hematological malignancies. *Front. Oncol.*, 2023, 13:1151343.
10. Moignard V, Maccaulay IC, Swiers G, Buettner F, Schütte J, Calero-Nieto F, Kinston S, Anagha J, Hannah R, Theis F, Jacobsen S, Bruijn M, Göttgens B. Characterisation of transcriptional networks in blood stem and progenitor cells using high-throughput single cell gene expression analysis. *Nature Cell Biology* 15(4): 10.1038/ncb2709
11. Morrison S. J., Scadden D. T. "The bone marrow niche for haematopoietic stem cells." *Nature*, 2014, 505(7483), 327-334.
12. Wilson, A., Laurenti, E., & Trumpp, A. Hematopoietic stem cell quiescence and the role of niche factors in regulating the balance between self-renewal and regeneration. *Cell Stem Cell*, 2009, 4(5), 431-442.
13. Ito, K., & Suda, T. Metabolic requirements for the maintenance of self-renewing stem cells. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2014, 15(4), 243-256.
14. Miyamoto, K., Araki, K., & Ueno, M. ROS and HSC self-renewal: Balancing oxidative metabolism and quiescence. *Nature Cell Biology*, 2007, 9(6), 604-613.
15. Passequé, E., Wagers, A. J., & Weissman, I. L. HSC activation and response to stress. *Journal of Experimental Medicine*, 2005, 202(3), 327-336.
16. Baldridge, M. T., King, K. Y., & Goodell, M. A. Inflammatory signals regulate hematopoietic stem cell fate during stress. *Cell Stem Cell*, 2011, 8(1), 27-39.
17. Orkin SH. Diversification of haematopoietic stem cells to specific lineages. *Nat Rev Genet*. 2000 Oct;1(1):57-64

18. Pietras EM, Reynaud D, Kang YA, Carlin D, Calero-Nieto FJ, Leavitt AD, Stuart JM, Götgens B, Passagué E. Functionally Distinct Subsets of Lineage-Biased Multipotent Progenitors Control Blood Production in Normal and Regenerative Conditions. *Cell Stem Cell*, 2015, 17(1), 35-46.

Leucemogénese

19. Bonnet D, Dick JE. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nature Medicine*, 1997;3:730-737
20. Estey E, Döhner H. Acute myeloid leukaemia. *Lancet*. 2006 Nov 25;368(9550):1894-907.
21. Lowenberg B, Downing JR, Burnett A. Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 1999;341:1051-1062
22. Bouligny IM, Maher KR, Grant S. Mechanisms of myeloid leukemogenesis: Current perspectives and therapeutic objectives. *Blood Rev.* 2023 Jan;57:100996.
23. Ding, L., Ley, T., Larson, D. et al. Clonal evolution in relapsed acute myeloid leukaemia revealed by whole-genome sequencing. *Nature* 481, 506-510 (2012)
24. Wu J, Xiao Y, Sun J, Sun H, Chen H, Zhu Y, Fu H, Yu C, E W, Lai S, Ma L, Li J, Fei L, Jiang M, Wang J, Ye F, Wang R, Zhou Z, Zhang G, Zhang T, Ding Q, Wang Z, Hao S, Liu L, Zheng W, He J, Huang W, Wang Y, Xie J, Li T, Cheng T, Han X, Huang H, Guo G. A single-cell survey of cellular hierarchy in acute myeloid leukemia. *J Hematol Oncol.* 2020 Sep 25;13(1):128.
25. Jan M, Snyder TM, Corces-Zimmerman MR, Vyas P, Stephen R, Weissman IL, Quake SR, Majeti R. Clonal Evolution of Pre-Leukemic Hematopoietic Stem Cells Precedes Human Acute Myeloid Leukemia. *Sci Transl Med.* 2012 Aug 29;4(149):149ra118.
- Shlush LI, Zandi S, Mitchell A, Chen WC, Brandwein JM, Gupta V, Kennedy JA, Schimmer AD, Schuh AC, Yee KW, McLeod JL, Doedens M, Medeiros JJ, Marke R, Kim HJ, Lee K, McPherson JD, Hudson TJ; HALT Pan-Leukemia Gene Panel Consortium; Brown AM, Yousif F, Trinh QM, Stein LD, Minden MD, Wang JC, Dick JE. Identification of pre-leukaemic haematopoietic stem cells in acute leukaemia. *Nature.* 2014 Feb 20;506(7488):328-33.
26. Chen J, Odenike O, Rowley JD. Leukaemogenesis: more than mutant genes. *Nature Reviews Cancer*, 2010;10:23-36
27. Majeti R. Clonal evolution of pre-leukemic hematopoietic stem cells precedes human acute myeloid leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2014 Sep-Dec;27(3-4):229-34
28. Ley TJ, Miller C, Ding L, Raphael BJ, Mungall AJ, Robertson A, Hoadley K, Triche TJ Jr, Laird PW, Baty JD, Fulton LL, Fulton R, Heath SE, Kalicki-Veizer J, Kandoth C, Klco JM, Koboldt DC, Kanchi KL, Kulkarni S, Lamprecht TL, Larson DE, Lin L, Lu C, McLellan MD, McMichael JF, Payton J, Schmidt H, Spencer DH, Tomasson MH, Wallis JW, Wartman LD, Watson MA, Welch J, Wendl MC, Ally A, Balasundaram M, Birol I, Butterfield Y, Chiu R, Chu A, Chuah E, Chun HJ, Corbett R, Dhalla N, Guin R, He A, Hirst C, Hirst M, Holt RA, Jones S, Karsan A, Lee D, Li H, Marra MA, Mayo M, Moore RA, Mungall K, Parker J, Pleasance E, Plettner P, Schein J, Stoll D, Swanson L, Tam A, Thiessen N, Varhol R, Wye N, Zhao Y, Gabriel S, Getz G, Sougnez C, Zou L, Leiserson MD, Vandin F, Wu HT, Applebaum F, Baylin SB, Akbani R, Broom BM, Chen K, Motter TC, Nguyen K, Weinstein JN, Zhang N, Ferguson ML, Adams C, Black A, Bowen J, Gastier-Foster J, Grossman

- T, Lichtenberg T, Wise L, Davidsen T, Demchok JA, Shaw KR, Sheth M, Sofia HJ, Yang L, Downing JR, Eley G. Cancer Genome Atlas Research Network. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2013 May 30;368(22):2059-74
29. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, Gaidzik VI, Paschka P, Roberts ND, Potter NE, Heuser M, Thol F, Bolli N, Gundem G, Van Loo P, Martincorena I, Ganly P, Mudie L, McLaren S, O'Meara S, Raine K, Jones DR, Teague JW, Butler AP, Greaves MF, Ganser A, Döhner K, Schlenk RF, Döhner H, Campbell PJ. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2016 Jun 9;374(23):2209-2221.
 30. Li Z, Fierstein S, Tanaka-Yano M, Frenis K, Chen CC, Wang D, Falchetti M, Côté P, Curran C, Lu K, Liu T, Orkin S, Li H, Lummertz da Rocha E, Hu S, Zhu Q, Rowe RG. The epigenetic state of the cell of origin defines mechanisms of leukemogenesis. *Leukemia* volume 39, pages87-97 (2025)
 31. Kirtonia A, Pandya G, Sethi G, Pandey AK, Das BC, Garg M. A comprehensive review of genetic alterations and molecular targeted therapies for the implementation of personalized medicine in acute myeloid leukemia. *J Mol Med (Berl)*. 2020 Aug;98(8):1069-1091.
 32. Falini B, Mecucci C, Tiacci E, Alcalay M, Rosati R, Pasqualucci L, La Starza R, Diverio D, Colombo E, Santucci A, Bigerna B, Pacini R, Pucciarini A, Liso A, Vignetti M, Fazi P, Meani N, Pettirossi V, Saglio G, Mandelli F, Lo-Coco F, Pelicci PG, Martelli MF; GIMEMA Acute Leukemia Working Party. *N Engl J Med*. 2005 Jan 20;352(3):254-66.
 33. Schlenk RF, Döhner K, Krauter J, Fröhling S, Corbacioglu A, Bullinger L, Habdank M, Späth D, Morgan M, Benner A, Schlegelberger B, Heil G, Ganser A, Döhner H; German-Austrian Acute Myeloid Leukemia Study Group. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2008 May 1;358(18):1909-18.
 34. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Dombret H, Ebert BL, Fenaux P, Larson RA, Levine RL, Lo-Coco F, Naoe T, Niederwieser D, Ossenkoppele GJ, Sanz M, Sierra J, Tallman MS, Tien HF, Wei AH, Löwenberg B, Bloomfield CD. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017 Jan 26;129(4):424-447
 35. Complexity of CEBPA dysregulation in human acute myeloid leukemia. Pabst T, Mueller BU. *Clin Cancer Res*. 2009 Sep 1;15(17):5303-7
 36. Taube F, Georgi JA, Kramer M, Stasik S, Middeke JM, Röhlig C, Krug U, Krämer A, Scholl S, Hochhaus A, Brümmendorf TH, Naumann R, Petzold A, Mulet-Lazaro R, Valk PJM, Steffen B, Einsele H, Schaich M, Burchert A, Neubauer A, Schäfer-Eckart K, Schliemann C, Krause SW, Hänel M, Noppeney R, Kaiser U, Baldus CD, Kaufmann M, Herold S, Stölzel F, Sockel K, von Bonin M, Müller-Tidow C, Platzbecker U, Berdel WE, Serve H, Ehninger G, Bornhäuser M, Schetelig J, Thiede C; Study Alliance Leukemia (SAL). CEBPA mutations in 4708 patients with acute myeloid leukemia: differential impact of bZIP and TAD mutations on outcome. *Blood*. 2022 Jan 6;139(1):87-103.
 37. Georgi JA, Stasik S, Kramer M, Meggendorfer M, Röhlig C, Haferlach T, Valk P, Linch D, Herold T, Duployez N, Taube F, Middeke JM, Platzbecker U, Serve H, Baldus CD, Müller-Tidow C, Haferlach C, Koch S, Berdel WE, Woermann BJ, Krug U, Braess J, Hiddemann W, Spiekermann K, Boertjes EL, Hills RK, Burnett A, Ehninger G, Metzeler K, Rothenberg-Thurley M, Dufour A, Dombret H, Pautas C, Preudhomme C, Fenwarth L, Bornhäuser M, Gale R, Thiede C. Prognostic impact

- of CEBPA mutational subgroups in adult AML. *Leukemia*. 2024 Feb;38(2):281-290
38. Dufour A, Schneider F, Metzeler KH, Hoster E, Schneider S, Zellmeier E, Benthaus T, Sauerland MC, Berdel WE, Büchner T, Wörmann B, Braess J, Hiddemann W, Bohlander SK, Spiekermann K. Acute myeloid leukemia with biallelic CEBPA gene mutations and normal karyotype represents a distinct genetic entity associated with a favorable clinical outcome. *J Clin Oncol*. 2010 Feb 1;28(4):570-7
 39. Grossmann V, Haferlach C, Nadarajah N, Fasan A, Weissmann S, Roller A, Eder C, Stopp E, Kern W, Haferlach T, Kohlmann A, Schnittger S. CEBPA double-mutated acute myeloid leukaemia harbours concomitant molecular mutations in 76.8% of cases with TET2 and GATA2 alterations impacting prognosis. *Br J Haematol*. 2013 Jun;161(5):649-658
 40. Wouters BJ, Löwenberg B, Erpelinck-Verschueren CAJ, van Putten WLJ, Valk PJM, Delwel R. Double CEBPA mutations, but not single CEBPA mutations, define a subgroup of acute myeloid leukemia with a distinctive gene expression profile that is uniquely associated with a favorable outcome. *Blood* (2009) 113 (13): 3088-3091.
 41. Tang JL, Hou HA, Chen CY, Liu CY, Chou WC, Tseng MH, Huang CF, Lee FY, Liu MC, Yao M et al (2009) AML1/ RUNX1 mutations in 470 adult patients with de novo acute myeloid leukemia: prognostic implication and interaction with other gene alterations. *Blood* 2009, 114:5352-5361
 42. Haferlach T, Stengel A, Eckstein S, Perglerova K, Alpermann T, Kern W, Haferlach C, Meggendorfer M (2016) The new provisional WHO entity 'RUNX1 mutated AML' shows specific genetics but no prognostic influence of dysplasia. *Leukemia* 30: 2109-2112
 43. Yan XJ, Xu J, Gu ZH, Pan CM, Lu G, Shen Y, Shi JY, Zhu YM, Tang L, Zhang XW, Liang WX, Mi JQ, Song HD, Li KQ, Chen Z, Chen SJ. Exome sequencing identifies somatic mutations of DNA methyltransferase gene DNMT3A in acute monocytic leukemia. *Nat Genet*. 2011 Mar 13;43(4):309-15.
 44. Ley TJ, Ding L, Walter MJ, McLellan MD, Lamprecht T, Larson DE, Kandoth C, Payton JE, Baty J, Welch J, Harris CC, Lichti CF, Townsend RR, Fulton RS, Dooling DJ, Koboldt DC, Schmidt H, Zhang Q, Osborne JR, Lin L, O'Laughlin M, McMichael JF, Delehaunty KD, McGrath SD, Fulton LA, Magrini VJ, Vickery TL, Hundal J, Cook LL, Conyers JJ, Swift GW, Reed JP, Alldredge PA, Wylie T, Walker J, Kalicki J, Watson MA, Heath S, Shannon WD, Varghese N, Nagarajan R, Westervelt P, Tomasson MH, Link DC, Graubert TA, DiPersio JF, Mardis ER, Wilson RK. DNMT3A mutations in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010 Dec 16;363(25):2424-33
 45. Ribeiro AF, Pratcorona M, Erpelinck-Verschueren C, Rockova V, Sanders M, Abbas S, Figueroa ME, Zeilemaker A, Melnick A, Löwenberg B, Valk PJ, Delwel R. Mutant DNMT3A: a marker of poor prognosis in acute myeloid leukemia. *Blood*. 2012 Jun 14;119(24):5824-31. doi: 10.1182/blood-2011-07-367961. Epub 2012 Apr 5. PMID: 22490330.
 46. Oñate G, Bataller A, Garrido A, Hoyos M, Arnan M, Vives S, Coll R, Tormo M, Sampol A, Escoda L, Salamero O, Garcia A, Bargay J, Aljarilla A, Nomdedeu JF,

- Esteve J, Sierra J, Pratcorona M. Prognostic impact of DNMT3A mutation in acute myeloid leukemia with mutated NPM1. *Blood Adv.* 2022 Feb 8;6(3):882-890. doi: 10.1182/bloodadvances.2020004136. Erratum in: *Blood Adv.* 2023 Mar 14;7(5):875. doi: 10.1182/bloodadvances.2022009604. PMID: 34516636; PMCID: PMC8945292.
47. Weissmann S, Alpermann T, Grossmann V, Kowarsch A, Nadarajah N, Eder C, Dicker F, Fasan A, Haferlach C, Haferlach T et al (2012) Landscape of TET2 mutations in acute myeloid leukemia. *Leukemia* 26:934-942
 48. Figueroa ME, Abdel-Wahab O, Lu C, Ward PS, Patel J, Shih A, Li Y, Bhagwat N, Vasanthakumar A, Fernandez HF et al (2010) Leukemic IDH1 and IDH2 mutations result in a hypermethylation phenotype, disrupt TET2 function, and impair hematopoietic differentiation. *Cancer Cell* 18:553-567
 49. Li Y, Xue M, Deng X, Dong L, Nguyen LXT, Ren L, Han L, Li C, Xue J, Zhao Z, Li W, Qing Y, Shen C, Tan B, Chen Z, Leung K, Wang K, Swaminathan S, Li L, Wunderlich M, Mulloy JC, Li X, Chen H, Zhang B, Horne D, Rosen ST, Marcucci G, Xu M, Li Z, Wei M, Tian J, Shen B, Su R, Chen J. TET2-mediated mRNA demethylation regulates leukemia stem cell homing and self-renewal. *Cell Stem Cell.* 2023 Aug 3;30(8):1072-1090
 50. Paschka P, Schlenk RF, Gaidzik VI, Habdank M, Krönke J, Bullinger L, Späth D, Kayser S, Zucknick M, Götze K, Horst HA, Germing U, Döhner H, Döhner K. IDH1 and IDH2 mutations are frequent genetic alterations in acute myeloid leukemia and confer adverse prognosis in cytogenetically normal acute myeloid leukemia with NPM1 mutation without FLT3 internal tandem duplication. *J Clin Oncol.* 2010 Aug 1;28(22):3636-43
 51. Zarnegar-Lumley S, Alonzo TA, Gerbing RB, Othus M, Sun Z, Ries RE, Wang J, Leonti A, Kutny MA, Ostronoff F, Radich JP, Appelbaum FR, Pogossova-Agadjanyan EL, O'Dwyer K, Tallman MS, Litzow M, Atallah E, Cooper TM, Aplenc RA, Abdel-Wahab O, Gamis AS, Luger S, Erba H, Levine R, Kolb EA, Stirewalt DL, Meshinchi S, Tarlock K. Characteristics and prognostic impact of IDH mutations in AML: a COG, SWOG, and ECOG analysis. *Blood Adv* (2023) 7 (19): 5941-5953.
 52. Marcucci G, Maharry K, Wu YZ, Radmacher MD, Mrózek K, Margeson D, Holland KB, Whitman SP, Becker H, Schwind S, Metzeler KH, Powell BL, Carter TH, Kolitz JE, Wetzler M, Carroll AJ, Baer MR, Caligiuri MA, Larson RA, Bloomfield CD. IDH1 and IDH2 gene mutations identify novel molecular subsets within de novo cytogenetically normal acute myeloid leukemia: a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol.* 2010 May 10;28(14):2348-55
 53. Kunadt D, Stasik S, Metzeler KH, Röllig C, Schliemann C, Greif PA, Spiekermann K, Rothenberg-Thurley M, Krug U, Braess J, Krämer A, Hochhaus A, Scholl S, Hilgendorf I, Brümmendorf TH, Jost E, Steffen B, Bug G, Einsele H, Görlich D, Sauerland C, Schäfer-Eckart K, Krause SW, Hänel M, Hanoun M, Kaufmann M, Wörmann B, Kramer M, Sockel K, Egger-Heidrich K, Herold T, Ehninger G, Burchert A, Platzbecker U, Berdel WE, Müller-Tidow C, Hiddemann W, Serve H, Stelljes M, Baldus CD, Neubauer A, Schetelig J, Thiede C, Bornhäuser M, Middeke JM, Stölzel F; A. M. L. Cooperative Group (AMLCG), Study Alliance Leukemia (SAL). Impact of IDH1 and IDH2 mutational subgroups in AML patients after allogeneic stem cell transplantation. *J Hematol Oncol.* 2022 Sep 5;15(1):126. doi: 10.1186/s13045-022-01339-8. PMID: 36064577; PMCID: PMC9442956.
 54. Stavropoulou V, Kaspar S, Brault L, Sanders MA, Juge S, Morettini S, Tzankov A, Iacovino M, Lau IJ, Milne TA, Royo H, Kyba M, Valk PJM, Peters AHFM, Schwaller J. MLL-AF9 Expression in Hematopoietic Stem Cells Drives a Highly Invasive AML Expressing EMT-Related Genes Linked to Poor Outcome. *Cancer Cell.* 2016 Jul

- 11;30(1):43-58. doi: 10.1016/j.ccell.2016.05.011. Epub 2016 Jun 23. PMID: 27344946.
55. Bernt KM, Armstrong SA. Targeting epigenetic programs in MLL-rearranged leukemias. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:354-60
 56. Muñoz L, Nomdedéu JF, Villamor N, Guardia R, Colomer D, Ribera JM, Torres JP, Berlanga JJ, Fernández C, Llorente A, Queipo de Llano MP, Sánchez JM, Brunet S, Sierra J; Spanish CETLAM Group. Acute myeloid leukemia with MLL rearrangements: clinicobiological features, prognostic impact and value of flow cytometry in the detection of residual leukemic cells. *Leukemia*. 2003 Jan;17(1):76-82.
 57. Ernst T, Chase AJ, Score J, Hidalgo-Curtis CE, Bryant C, Jones AV, Waghorn K, Zoi K, Ross FM, Reiter A et al (2010) Inactivating mutations of the histone methyltransferase gene EZH2 in myeloid disorders. *Nat Genet* 42:722-726 60.
 58. Chase A, Cross NC (2011) Aberrations of EZH2 in cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 17:2613-2618
 59. Herviou L, Cavalli G, Cartron G, Klein B, Moreaux J. EZH2 in normal hematopoiesis and hematological malignancies. *Oncotarget*, 2016;7:2284-2296
 60. Abdel-Wahab O, Adli M, LaFave LM, Gao J, Hricik T, Shih AH, Pandey S, Patel JP, Chung YR, Koche R et al (2012) ASXL1 mutations promote myeloid transformation through loss of PRC2-mediated gene repression. *Cancer Cell* 22:180-193 151.
 61. Metzeler KH, Becker H, Maharry K, Radmacher MD, Kohlschmidt J, Mrozek K, Nicolet D, Whitman SP, Wu YZ, Schwind S et al (2011) ASXL1 mutations identify a high-risk subgroup of older patients with primary cytogenetically normal AML within the ELN Favorable genetic category. *Blood* 118: 6920-6929
 62. Carbuccia N, Trouplin V, Gelsi-Boyer V, Murati A, Rocquain J, Adélaïde J, Olschwang S, Xerri L, Vey N, Chaffanet M, Birnbaum D, Mozziconacci MJ. Mutual exclusion of ASXL1 and NPM1 mutations in a series of acute myeloid leukemias. *Leukemia*. 2010 Feb;24(2):469-73
 63. Haferlach C, Dicker F, Herholz H, Schnittger S, Kern W, Haferlach T (2008) Mutations of the TP53 gene in acute myeloid leukemia are strongly associated with a complex aberrant karyotype. *Leukemia* 22:1539-1541
 64. Rucker FG, Schlenk RF, Bullinger L, Kayser S, Teleanu V, Kett H, et al. TP53 alterations in acute myeloid leukemia with complex karyotype correlate with specific copy number alterations, monosomal karyotype, and dismal outcome. *Blood*. 2012;119(9):2114-21
 65. Fontana MC, Marconi G, Feenstra JDM, Fonzi E, Papayannidis C, Luserna Ghelli, et al. Chromothripsis in acute myeloid leukemia: biological features and impact on survival. *Leukemia*. 2018;32(7):1609-20
 66. Shahzad M, Amin MK, Daver NG, Shah MV, Hiwase D, Arber DA, Kharfan-Dabaja MA, Badar T. What have we learned about TP53-mutated acute myeloid leukemia? *Blood Cancer Journal* (2024) 14:202
 67. Wang Y, Xiao M, Chen X, Chen L, Xu Y, Lv L, Wang P, Yang H, Ma S, Lin H et al (2015) WT1 recruits TET2 to regulate its target gene expression and suppress leukemia cell proliferation. *Mol Cell* 57:662-673
 68. Rampal R, Alkalin A, Madzo J, Vasanthakumar A, Pronier E, Patel J, Li Y, Ahn J, Abdel-Wahab O, Shih A et al (2014) DNA hydroxymethylation profiling reveals that WT1 mutations result in loss of TET2 function in acute myeloid leukemia. *Cell Rep* 9: 1841-1855

69. Rampal R, Figueroa ME. Wilms tumor 1 mutations in the pathogenesis of acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2016 Jun;101(6):672-9. doi: 10.3324/haematol.2015.141796
70. Krauth MT, Alpermann T, Bacher U, Eder C, Dicker F, Ulke M, Kuznia S, Nadarajah N, Kern W, Haferlach C et al (2015) WT1 mutations are secondary events in AML, show varying frequencies and impact on prognosis between genetic subgroups. *Leukemia* 29:660-667
71. Grimwade D, Ivey A, Huntly BJP. Molecular landscape of acute myeloid leukemia in younger adults and its clinical relevance. *Blood*, 2016;127 (1): 29-41.
72. Green, C.; Linch, D.C.; Gale, R.E. Most Acute Myeloid Leukaemia Patients with Intermediate Mutant FLT3/ITD Levels Do Not Have Detectable Bi-Allelic Disease, Indicating That Heterozygous Disease Alone Is Associated with an Adverse Outcome. *Br. J. Haematol.* 2008, 142, 423-426
73. Linch, D.C.; Hills, R.K.; Burnett, A.K.; Khwaja, A.; Gale, R.E. Impact of FLT3(ITD) Mutant Allele Level on Relapse Risk in Intermediate-Risk Acute Myeloid Leukemia. *Blood* 2014, 124, 273-276
74. Thiede, C.; Steudel, C.; Mohr, B.; Schaich, M.; Schäkel, U.; Platzbecker, U.; Wermke, M.; Bornhäuser, M.; Ritter, M.; Neubauer, A.; et al. Analysis of FLT3-Activating Mutations in 979 Patients with Acute Myelogenous Leukemia: Association with FAB Subtypes and Identification of Subgroups with Poor Prognosis. *Blood* 2002, 99, 4326-4335
75. Gale RE, Green C, Allen C, Mead AJ, Burnett AK, Hills RK, Linch DC, Medical Research Council Adult Leukaemia Working P (2008) The impact of FLT3 internal tandem duplication mutant level, number, size, and interaction with NPM1 mutations in a large cohort of young adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 111:2776-2784
76. Gilliland DG, Griffin JD (2002) The roles of FLT3 in hematopoiesis and leukemia. *Blood* 100:1532-1542
77. Mustafa Ali MK, Williams MT, Corley EM, AlKaabba F, Niyongere S. Impact of KRAS and NRAS mutations on outcomes in acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2023 May;64(5):962-971
78. Sango, J., Carcamo, S., Sirenko, M. Maiti A, Mansour H, Ulukaya G, Tomalin LE, Cruz-Rodriguez N, Wang T, Olszewska M, Olivier E, Jaud M, Nodorp B, Kroger B, Hu F, Silverman L, Chung SS, Wagenblast E, Chaligne R, Eisfeld AK, Demircioglu D, Landau DA, Lito P, Papaemmanuil E, DiNardo CD, Hasson D, Konopleva M, Papapetrou EP. RAS-mutant leukaemia stem cells drive clinical resistance to venetoclax. *Nature* 2024;636, 241-250
79. Neubauer A, Maharry K, Mrózek K, Thiede C, Marcucci G, Paschka P, Mayer RJ, Larson RA, Liu ET, Bloomfield CD. Patients with acute myeloid leukemia and RAS mutations benefit most from postremission high dose cytarabine: a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol*. 2008 Oct 1;26(28):4603-9
80. Krauth MT, Alpermann T, Bacher U, Eder C, Dicker F, Ulke M, Kuznia S, Nadarajah N, Kern W, Haferlach C et al (2015) WT1 mutations are secondary events in AML, show varying frequencies and impact on prognosis between genetic subgroups. *Leukemia* 29:660-667
81. Klein K, Kaspers G, Harrison CJ, Beverloo HB, Reedijk A, Bongers M, Cloos J, Pession A, Reinhardt D, Zimmerman M, Creutzig U, Dworzak M, Alonzo T, Johnston D, Hirsch B, Zapotocky M, De Moerloose B, Fynn A, Lee V, Tava T, Tawa

- A, Auvrignon A, Zeller B, Forestier E, Salgado C, Balwierz W, Popa A, Rubnitz J, Raimondi S, Gibson B. Clinical Impact of Additional Cytogenetic Aberrations, cKIT and RAS Mutations, and Treatment Elements in Pediatric t(8;21)-AML: Results From an International Retrospective Study by the International Berlin-Frankfurt-Münster Study Group. *J Clin Oncol*. 2015 Dec 20;33(36):4247-58.
82. Ogawa S. Splicing factor mutations in AML. *Blood*. 2014 May 22;123(21):3216-7.
 83. Crews LA, Balain L, Delos Snatos NP, Leu HS, Court AC, Lazzari E, Sadarangani A, Zipeto MA, La Clair JJ, Villa R, Kulidjian A, Storb R, Mrris SR, Ball ED, Burkatrt MD, Jamieson CHM. RNA Splicing Modulation Selectively Impairs Leukemia Stem Cell Maintenance in Secondary Human AML. *Cell Stem Cell* 2016;19(5):599-612
 84. Yoshida K, Sanada M, Shiraishi Y, Nowak D, Nagata Y, Yamamoto R, Sato Y, Sato-Otsubo A, Kon A, Nagasaki M et al. Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia. *Nature* 2011; 478:64-69
 85. Heimbruch KE, Meyer AE, Agrawal P, Viny AD, Rao S. A cohesive look at leukemogenesis: The cohesin complex and other driving mutations in AML. *Neoplasia*. 2021; 23:337-47
 86. Boucher A, Murray J, Rao S. Cohesin mutations in acute myeloid leukemia. *Leukemia*, 2024;38:2318-2328
 87. Kohlmann A, Bullinger L, Thiede C, Schaich M, Schnittger S, Döhner K, Dugas M, Klein HU, Döhner H, Ehninger G, Haferlach T. Gene expression profiling in AML with normal karyotype can predict mutations for molecular markers and allows novel insights into perturbed biological pathways. *Leukemia*. 2010 Jun;24(6):1216-20.
 88. Haferlach T, Kohlmann A, Wieczorek L, Basso G, Kronnie GT, Béné MC, De Vos J, Hernández JM, Hofmann WK, Mills KI, Gilkes A, Chiaretti S, Shurtleff SA, Kipps TH, Rassenti LZ, Yeoh AE, Papenhausen PR, Liu WM, Williams PM, Foa R. Clinical Utility of Microarray-Based Gene Expression Profiling in the Diagnosis and Subclassification of Leukemia: Report From the International Microarray Innovations in Leukemia Study Group. *J Clin Oncol*, 2010;28:2529-2537.
 89. Bullinger L, Döhner K, Bair E, Fröhling S, Schlenk RF, Tibshirani R, Döhner H, Pollack JR. Use of gene-expression profiling to identify prognostic subclasses in adult acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2004 Apr 15;350(16):1605-16
 90. Baldus CD, Tanner SM, Ruppert AS, Whitman SP, Archer KJ, Marcucci G, Caligiuri MA, Carroll AJ, Vardiman JW, Powell BL, Allen SL, Moore JO, Larson RA, Kolitz JE, de la Chapelle A, Bloomfield CD. BAALC expression predicts clinical outcome of de novo acute myeloid leukemia patients with normal cytogenetics: a Cancer and Leukemia Group B Study. *Blood*. 2003 Sep 1;102(5):1613-8
 91. Schwind S, Marcucci G, Maharry K, Radmacher MD, Mrózek K, Holland KB, Margeson D, Becker H, Whitman SP, Wu YZ, Metzeler KH, Powell BL, Kolitz JE, Carter TH, Moore JO, Baer MR, Carroll AJ, Caligiuri MA, Larson RA, Bloomfield CD. BAALC and ERG expression levels are associated with outcome and distinct gene and microRNA expression profiles in older patients with de novo cytogenetically normal acute myeloid leukemia: a Cancer and Leukemia Group B study. *Blood*. 2010 Dec 16;116(25):5660-9
 92. Weber S, Haferlach T, Alpermann T, Perglerová K, Schnittger S, Haferlach C, Kern W. Feasibility of BAALC gene expression for detection of minimal residual

- disease and risk stratification in normal karyotype acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2016 Dec;175(5):904-916
93. Metzeler KH, Dufour A, Benthaut T, Hummel M, Sauerland MC, Heinecke A, Berdel WE, Büchner T, Wörmann B, Mansmann U, Braess J, Spiekermann K, Hiddemann W, Buske C, Bohlander SK. ERG expression is an independent prognostic factor and allows refined risk stratification in cytogenetically normal acute myeloid leukemia: a comprehensive analysis of ERG, MN1, and BAALC transcript levels using oligonucleotide microarrays. *J Clin Oncol*. 2009 Oct 20;27(30):5031-8.
 94. Haferlach C, Kern W, Schindela S, Kohlmann A, Alpermann T, Schnittger S, Haferlach T. Gene expression of BAALC, CDKN1B, ERG, and MN1 adds independent prognostic information to cytogenetics and molecular mutations in adult acute myeloid leukemia. *Genes Chromosomes Cancer*. 2012 Mar;51(3):257-65.
 95. Gröschel S, Lugthart S, Schlenk RF, Valk PJ, Eiwen K, Goudswaard C, van Putten WJ, Kayser S, Verdonck LF, Lübbert M, Ossenkoppele GJ, Germing U, Schmidt-Wolf I, Schlegelberger B, Krauter J, Ganser A, Döhner H, Löwenberg B, Döhner K, Delwel R. High EVI1 expression predicts outcome in younger adult patients with acute myeloid leukemia and is associated with distinct cytogenetic abnormalities. *J Clin Oncol*. 2010 Apr 20;28(12):2101-7
 96. Masamoto Y, Chiba A, Mizuno H, Hino T, Hayashida H, Sato T, Bando M, Shirahige K, Kurokawa M. EVI1 exerts distinct roles in AML via ERG and cyclin D1 promoting a chemoresistant and immune-suppressive environment. *Blood Adv*. 2023 Apr 25;7(8):1577-1593
 97. Heuser M, Argiropoulos B, Kuchenbauer F, Yung E, Piper J, Fung S, Schlenk RF, Döhner K, Hinrichsen T, Rudolph C, Schambach A, Baum C, Schlegelberger B, Döhner H, Ganser A, Humphries RK. MN1 overexpression induces acute myeloid leukemia in mice and predicts ATRA resistance in patients with AML. *Blood*. 2007 Sep 1;110(5):1639-47.
 98. Langer C, Marcucci G, Holland KB, Radmacher MD, Maharry K, Paschka P, Whitman SP, Mrózek K, Baldus CD, Vij R, Powell BL, Carroll AJ, Kolitz JE, Caligiuri MA, Larson RA, Bloomfield CD. Prognostic importance of MN1 transcript levels, and biologic insights from MN1-associated gene and microRNA expression signatures in cytogenetically normal acute myeloid leukemia: a cancer and leukemia group B study. *J Clin Oncol*. 2009 Jul 1;27(19):3198-204
 99. Yao Y, Chai X, Gong C, Zou L. WT1 inhibits AML cell proliferation in a p53-dependent manner. *Cell Cycle*. 2021 Aug;20(16):1552-1560
 100. Bergmann L, Miething C, Maurer U, Brieger J, Karakas T, Weidmann E, Hoelzer D. High levels of Wilms' tumor gene (wt1) mRNA in acute myeloid leukemias are associated with a worse long-term outcome. *Blood*. 1997 Aug 1;90(3):1217-25.
 101. Candoni A, De Marchi F, Zannier ME, Lazzarotto D, Fili C, Dubbini MV, Rabassi N, Toffoletti E, Lau BW, Fanin R. High prognostic value of pre-allogeneic stem cell transplantation minimal residual disease detection WT1 gene expression in AML transplanted in cytologic complete remission. *Leuk Res*. 2017 Dec;63:22-27.
 102. Lazzarotto D, Candoni A. The Role of Wilms' Tumor Gene (WT1) Expression as a Marker of Minimal Residual Disease in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Med*. 2022 Jun 9;11(12):3306
 103. Zeng Z, Shi YX, Samudio IJ, Wang RY, Ling X, Frolova O, Levis M, Rubin JB, Negrin RR, Estey EH, Konoplev S, Andreeff M, Konopleva M. Targeting the

- leukemia microenvironment by CXCR4 inhibition overcomes resistance to kinase inhibitors and chemotherapy in AML. *Blood*. 2009 Jun 11;113(24):6215-24
104. Zeng Z, Shi YX, Samudio IJ, Wang RY, Ling X, Frolova O, Levis M, Rubin JB, Negrin RR, Estey EH, Konoplev S, Andreeff M, Konopleva M. Targeting the leukemia microenvironment by CXCR4 inhibition overcomes resistance to kinase inhibitors and chemotherapy in AML. *Blood*. 2009 Jun 11;113(24):6215-24
 105. Frisch BJ, Ashton JM, Xing L, Becker MW, Jordan CT, Calvi LM. Functional inhibition of osteoblastic cells in an in vivo mouse model of myeloid leukemia. *Blood*. 2012 Jan 12;119(2):540-50.
 106. Ladikou EE, Chevassut T, Pepper CJ, Pepper AG. Dissecting the role of the CXCL12/CXCR4 axis in acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2020 Jun;189(5):815-825.
 107. Adams GB, Chabner KT, Alley IR, Olson DP, Szczepiorkowski ZM, Poznansky MC, et al. Stem cell engraftment at the endosteal niche is specified by the calcium-sensing receptor. *Nature*. 2006; 439:599-603.
 108. Lymperi S, Ersek A, Ferraro F, Dazzi F, Horwood NJ. Inhibition of osteoclast function reduces hematopoietic stem cell numbers in vivo. *Blood*. 2011; 117:1540-9.
 109. Pimenta DB, Varela VA, Datoguia TS, Caraciolo VB, Lopes GH, Pereira WO. The Bone Marrow Microenvironment Mechanisms in Acute Myeloid Leukemia. *Front Cell Dev Biol*. 2021 Nov 19; 9:764698.
 110. Binder S, Luciano M, Horejs-Hoeck J. The cytokine network in acute myeloid leukemia (AML): A focus on pro- and anti-inflammatory mediators. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2018 Oct; 43:8-15.
 111. Zhou X, Li Z, Zhou J. Tumor necrosis factor α in the onset and progression of leukemia. *Exp Hematol*. 2017 Jan; 45:17-26.
 112. Watarai M, Miwa H, Shikami M, Sugamura K, Wakabayashi M, Satoh A, Tsuboi K, Imamura A, Mihara H, Katoh Y, Kita K, Nitta M. Expression of endothelial cell-associated molecules in AML cells. *Leukemia*. 2002 Jan;16(1):112-9.
 113. Imai N, Miwa H, Shikami M, Suganuma K, Gotoh M, Hiramatsu A, Wakabayashi M, Watarai M, Hanamura I, Imamura A, Mihara H, Shitara K, Shibuya M, Nitta M. Growth inhibition of AML cells with specific chromosome abnormalities by monoclonal antibodies to receptors for vascular endothelial growth factor. *Leuk Res*. 2009 Dec;33(12):1650-7.
 114. Ogana HA, Hurwitz S, Wei N, Lee E, Morris K, Parikh K, Kim YM. Targeting integrins in drug-resistant acute myeloid leukaemia. *Br J Pharmacol*. 2024 Jan;181(2):295-316.
 115. Hatfield KJ, Reikvam H, Bruserud Ø. The crosstalk between the matrix metalloprotease system and the chemokine network in acute myeloid leukemia. *Curr Med Chem*. 2010;17(36):4448-61.
 116. Nepstad I, Hatfield KJ, Grønningsæter IS, Reikvam H. The PI3K-Akt-mTOR Signaling Pathway in Human Acute Myeloid Leukemia (AML) Cells. *Int J Mol Sci*. 2020 Apr 21;21(8):2907.
 117. Martelli AM, Evangelisti C, Chiarini F, McCubrey JA. The phosphatidylinositol 3-kinase/Akt/mTOR signaling network as a therapeutic target in acute myelogenous leukemia patients. *Oncotarget*. 2010 Jun;1(2):89-103.
 118. Park S, Chapuis N, Tamburini J, Bardet V, Cornillet-Lefebvre P, Willems L, Green A, Mayeux P, Lacombe C, Bouscary D. Role of the PI3K/AKT and mTOR signaling pathways in acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2010 May;95(5):819-28
 119. Weisberg E, Meng C, Case A, Sattler M, Tiv HL, Gokhale PC, Buhrlage S, Wang J, Gray N, Stone R, Liu S, Bhagwat SV, Tiu RV, Adamia S, Griffin JD. Evaluation of

- ERK as a therapeutic target in acute myelogenous leukemia. *Leukemia*. 2020 Feb;34(2):625-629.
120. Carter JL, Hege K, Yang J, Kalpage HA, Su Y, Edwards H, et al. Targeting multiple signaling pathways: the new approach to acute myeloid leukemia therapy. *Signal Transduct Target Ther* 2020;5(1):288
 121. Láinez-González D, Serrano-López J, Alonso-Dominguez JM. Understanding the Notch Signaling Pathway in Acute Myeloid Leukemia Stem Cells: From Hematopoiesis to Neoplasia. *Cancers (Basel)*. 2022 Mar 12;14(6):1459.
 122. Kamga PT, Bassi G, Cassaro A, Midolo M, Di Trapani M, Gatti A, Carusone R, Resci F, Perbellini O, Gottardi M, Bonifacio M, nwabo Kamdje AH, Ambrosetti A, Krampera M. Notch signalling drives bone marrow stromal cell-mediated chemoresistance in acute myeloid leukemia. *Oncotarget*. 2016; 7:21713-21727.
 123. Jiang X, Mak PY, Mu H, Tao W, Mak DH, Kornblau S, Zhang Q, Ruvolo P, Burks JK, Zhang W, McQueen T, Pan R, Zhou H, Konopleva M, Cortes J, Liu Q, Andreeff M, Carter BZ. Disruption of Wnt/ β -Catenin Exerts Antileukemia Activity and Synergizes with FLT3 Inhibition in FLT3-Mutant Acute Myeloid Leukemia. *Clin Cancer Res*. 2018 May 15;24(10):2417-2429.
 124. Wang Y, Krivtsov AV, Sinha AU, North TE, Goessling W, Feng Z, Zon LI, Armstrong SA. The Wnt/beta-catenin pathway is required for the development of leukemia stem cells in AML. *Science*. 2010 Mar 26;327(5973):1650-3.
- Etiología
125. Platzbecker U. Treatment of MDS. *Blood*. 2019 Mar 07;133(10):1096-1107.
 126. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, Wang SA, Bagg A, Barbui T, Branford S, Bueso-Ramos CE, Cortes JE, Dal Cin P, DiNardo CD, Dombret H, Duncavage EJ, Ebert BL, Estey EH, Facchetti F, Foucar K, Gangat N, Gianelli U, Godley LA, Gökbuget N, Gotlib J, Hellström-Lindberg E, Hobbs GS, Hoffman R, Jabbour EJ, Kiladjian JJ, Larson RA, Le Beau MM, Loh ML, Löwenberg B, Macintyre E, Malcovati L, Mullighan CG, Niemeyer C, Odenike OM, Ogawa S, Orfao A, Papaemmanuil E, Passamonti F, Porkka K, Pui CH, Radich JP, Reiter A, Rozman M, Rudelius M, Savona MR, Schiffer CA, Schmitt-Graeff A, Shimamura A, Sierra J, Stock WA, Stone RM, Tallman MS, Thiele J, Tien HF, Tzankov A, Vannucchi AM, Vyas P, Wei AH, Weinberg OK, Wierzbowska A, Cazzola M, Döhner H, Tefferi A. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022 Sep 15;140(11):1200-1228.
 127. Boddu P, Kantarjian HM, Garcia-Manero G, Ravandi F, Verstovsek S, Jabbour E, Borthakur G, Konopleva M, Bhalla KN, Daver N, DiNardo CD, Benton CB, Takahashi K, Estrov Z, Pierce SR, Andreeff M, Cortes JE, Kadia TM. Treated secondary acute myeloid leukemia: a distinct high-risk subset of AML with adverse prognosis. *Blood Adv*. 2017 Jul 25;1(17):1312-1323.
 128. Kayser S, Döhner K, Krauter J, Köhne CH, Horst HA, Held G, von Lilienfeld-Toal M, Wilhelm S, Kündgen A, Götze K, Rummel M, Nachbaur D, Schlegelberger B, Göhring G, Späth D, Morlok C, Zucknick M, Ganser A, Döhner H, Schlenk RF., German Austrian AMLSG. The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML. *Blood*. 2011 Feb 17;117(7):2137-45
 129. Chelghoum Y, Danaïla C, Belhabri A, Charrin C, Le QH, Michallet M, Fiere D, Thomas X. Influence of cigarette smoking on the presentation and course of acute myeloid leukemia. *Ann Oncol*. 2002 Oct;13(10):1621-7.
 130. Cappelli LV, Meggendorfer M, Baer C, Nadarajah N, Hutter S, Jeromin S, Dicker F, Kern W, Haferlach T, Haferlach C, Höllein A. Indeterminate and oncogenic

potential: CHIP vs CHOP mutations in AML with NPM1 alteration. *Leukemia*. 2022 Feb;36(2):394-402.

Incidencia

131. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin*. 2024 Jan-Feb;74(1):12-49.
132. Shallis RM, Wang R, Davidoff A, Ma X, Zeidan AM. Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges. *Blood Rev*. 2019 Jul;36:70-87.
133. Solans M, Sanvisens A, Ameijide A, Merino S, Rojas D, Alemán A, Banqueri E, Chico M, Marcos AI, de Castro V, Gil L, de Munain AL, Puigdemont M, Sánchez MJ, Perucha J, Ruiz-Armengol P, Chirlaque MD, Guevara M, Carulla M, Marcos-Gragera R. Incidence of myeloid neoplasms in Spain (2002-2013): a population-based study of the Spanish network of cancer registries. *Sci Rep*. 2022 Jan 10;12(1):323.

Diagnóstico

134. Mufti GJ, Bennett JM, Goasguen J, Bain BJ, Baumann I, Brunning R, Cazzola M, Fenaux P, Germing U, Hellström-Lindberg E, Jinnai I, Manabe A, Matsuda A, Niemeyer CM, Sanz G, Tomonaga M, Vallespi T, Yoshimi A; International Working Group on Morphology of Myelodysplastic Syndrome. Diagnosis and classification of myelodysplastic syndrome: International Working Group on Morphology of myelodysplastic syndrome (IWGM-MDS) consensus proposals for the definition and enumeration of myeloblasts and ring sideroblasts. *Haematologica*. 2008 Nov;93(11):1712-7.
135. Lhermitte, L.; Barreau, S.; Morf, D.; Fernandez, P.; Grigore, G.; Barrena, S.; de Bie, M.; Flores-Montero, J.; Brüggemann, M.; Mejstrikova, E.; et al. Automated identification of leukocyte subsets improves standardization of database-guided expert-supervised diagnostic orientation in acute leukemia: A EuroFlow study. *Mod. Pathol*. 2021, 34, 59-69
136. Guijarro F, Garrote M, Villamor N, Colomer D, Esteve J, López-Guerra M. Novel Tools for Diagnosis and Monitoring of AML. *Curr. Oncol*. 2023, 30(6), 5201-5213.
137. Shimony S, Stahl M, Stone RM. Acute myeloid leukemia: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2023 Mar;98(3):502-526.
138. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, Ebert BL, Fenaux P, Godley LA, Hasserjian RP, Larson RA, Levine RL, Miyazaki Y, Niederwieser D, Ossenkoppele G, Röllig C, Sierra J, Stein EM, Tallman MS, Tien HF, Wang J, Wierzbowska A, Löwenberg B. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*. 2022 Sep 22;140(12):1345-1377.
139. Álvarez N, Martín A, Dorado S, Colmenares R, Rufián L, Rodríguez M, Giménez A, Carneros L, Sanchez R, Carreño G, Rapado I, Heredia Y, Martínez-López J, Barrio S, Ayala R. Detection of minimal residual disease in acute myeloid leukemia: evaluating utility and challenges. *Front Immunol*. 2024 Jun 13; 15:1252258.

140. Bernardi S, Farina M, Bosio K, Di Lucanardo A, Leoni A, Re F, Polverelli N, Turra A, Morello E, Accorsi Buttini E, Zollner T, Bonvicini C, Malagola M, Russo D. Feasibility of Leukemia-Derived Exosome Enrichment and Co-isolated dsDNA Sequencing in Acute Myeloid Leukemia Patients: A Proof of Concept for New Leukemia Biomarkers Detection. *Cancers (Basel)*. 2022 Sep 16;14(18):4504.
141. Thol F, Gabdoulline R, Liebich A, Klement P, Schiller J, Kandziora C, Hambach L, Stadler M, Koenecke C, Flintrop M, Pankratz M, Wichmann M, Neziri B, Büttner K, Heida B, Klesse S, Chaturvedi A, Kloos A, Göhring G, Schlegelberger B, Gaidzik VI, Bullinger L, Fiedler W, Heim A, Hamwi I, Eder M, Krauter J, Schlenk RF, Paschka P, Döhner K, Döhner H, Ganser A, Heuser M. Measurable residual disease monitoring by NGS before allogeneic hematopoietic cell transplantation in AML. *Blood*. 2018 Oct 18;132(16):1703-1713.
142. Hirsch P, Lambert J, Bucci M, Deswarte C, Boudry A, Lambert J, Fenwarth L, Micol JB, Terré C, Celli-Lebras K, Thomas X, Dombret H, Duployez N, Preudhomme C, Itzykson R, Delhommeau F. Multi-target measurable residual disease assessed by error-corrected sequencing in patients with acute myeloid leukemia: An ALFA study. *Blood Cancer J*. 2024 Jun 13;14(1):97.

Clasificación

143. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French American British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol*. 1976 Aug;33(4):451-8.
144. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French American British Cooperative Group. *Ann Intern Med*. 1985 Oct;103(4):620-5.
145. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, Harris NL, Le Beau MM, Hellström-Lindberg E, Tefferi A, Bloomfield CD. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009 Jul 30;114(5):937-51.
146. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, Bejar R, Berti E, Busque L, Chan JKC, Chen W, Chen X, Chng WJ, Choi JK, Colmenero I, Coupland SE, Cross NCP, De Jong D, Elghetany MT, Takahashi E, Emile JF, Ferry J, Fogelstrand L, Fontenay M, Germing U, Gujral S, Haferlach T, Harrison C, Hodge JC, Hu S, Jansen JH, Kanagal-Shamanna R, Kantarjian HM, Kratz CP, Li XQ, Lim MS, Loeb K, Loghavi S, Marcogliese A, Meshinchi S, Michaels P, Naresh KN, Natkunam Y, Nejati R, Ott G, Padron E, Patel KP, Patkar N, Picarsic J, Platzbecker U, Roberts I, Schuh A, Sewell W, Siebert R, Tembhare P, Tyner J, Verstovsek S, Wang W, Wood B, Xiao W, Yeung C, Hochhaus A. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022 Jul;36(7):1703-1719.
147. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield CD, Cazzola M, Vardiman JW. The 2016 revision to the World Health

Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2391-405

148. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, Wang SA, Bagg A, Barbui T, Branford S, Bueso-Ramos CE, Cortes JE, Dal Cin P, DiNardo CD, Dombret H, Duncavage EJ, Ebert BL, Estey EH, Facchetti F, Foucar K, Gangat N, Gianelli U, Godley LA, Gökbuget N, Gotlib J, Hellström-Lindberg E, Hobbs GS, Hoffman R, Jabbour EJ, Kiladjian JJ, Larson RA, Le Beau MM, Loh ML, Löwenberg B, Macintyre E, Malcovati L, Mullighan CG, Niemeyer C, Odenike OM, Ogawa S, Orfao A, Papaemmanuil E, Passamonti F, Porkka K, Pui CH, Radich JP, Reiter A, Rozman M, Rudelius M, Savona MR, Schiffer CA, Schmitt-Graeff A, Shimamura A, Sierra J, Stock WA, Stone RM, Tallman MS, Thiele J, Tien HF, Tzankov A, Vannucchi AM, Vyas P, Wei AH, Weinberg OK, Wierzbowska A, Cazzola M, Döhner H, Tefferi A. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022 Sep 15;140(11):1200-1228
149. Shallis RM, Daver N, Altman JK, Komrokji RS, Pollyea DA, Badar T, Bewersdorf JP, Bhatt VR, de Botton S, de la Fuente Burguera A, Carraway HE, Desai P, Dillon R, Duployez N, El Chaer F, Fathi AT, Freeman SD, Gojo I, Grunwald MR, Jonas BA, Konopleva M, Lin TL, Mannis GN, Mascarenhas J, Michaelis LC, Mims AS, Montesinos P, Pozdnyakova O, Pratz KW, Schuh AC, Sekeres MA, Smith CC, Stahl M, Subklewe M, Uy GL, Voso MT, Walter RB, Wang ES, Zeidner JF, Žučenka A, Zeidan AM. Standardising acute myeloid leukaemia classification systems: a perspective from a panel of international experts. *Lancet Haematol*. 2023 Sep;10(9): e767-e776.
150. Salman H. Comparative Analysis of AML Classification Systems: Evaluating the WHO, ICC, and ELN Frameworks and Their Distinctions. *Cancers (Basel)*. 2024 Aug 22;16(16):2915

Pronóstico

151. Stahl M, Shallis RM, Wei W, Montesinos P, Lengline E, Neukirchen J, Bhatt VR, Sekeres MA, Fathi AT, König H, Luger S, Khan I, Roboz GJ, Cluzeau T, Martínez-Cuadron D, Raffoux E, Germing U, Umakanthan JM, Mukherjee S, Brunner AM, Miller A, McMahon CM, Ritchie EK, Rodríguez-Veiga R, Itzykson R, Boluda B, Rabian F, Tormo M, Acuña-Cruz E, Rabinovich E, Yoo B, Cano I, Podoltsev NA, Bewersdorf JP, Gore S, Zeidan AM. Management of hyperleukocytosis and impact of leukapheresis among patients with acute myeloid leukemia (AML) on short- and long-term clinical outcomes: a large, retrospective, multicenter, international study. *Leukemia*. 2020 Dec;34(12):3149-3160.
152. Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, Lehmann S, Möllgård L, Stockelberg D, Tidefelt U, Wahlin A, Höglund M. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood*, 2009, 113 (18): 4179-4187.
153. Abuelgasim KA, Albuhayri B, Munshi R, Mugairi AA, Alahmari B, Gmati G, Salama H, Alzahrani M, Alhejazi A, Alaskar A, Damlaj M. [Impact of age and induction therapy on outcome of 180 adult patients with acute myeloid](#)

- [leukemia; retrospective analysis and literature review.](#) Leuk Res Rep. 2020;14:100206.
154. Liu H, Stanworth SJ, McPhail S, Bishton M, Rous B, Bacon A, Coats T. Blood Impact of patient demographics on treatment outcomes in AML: a population-based registry in England, 2013-2020. *Adv.* 2024;10;8(17):4593-4605.
 155. Walter RB, Othus M, Borthakur G, Ravandi F, Cortes JE, Pierce SA, et al. Prediction of early death after induction therapy for newly diagnosed acute myeloid leukemia with pretreatment risk scores: a novel paradigm for treatment assignment. *J Clin Oncol.* 2011; 29:4417-23.
 156. Paras G, Othus M, Schonhoff K, Shaw C, Sorror M, Halpern AB, Appelbaum J, Hendrie P, Walter RB, Estey EH, Percival MEM. Effect of ECOG performance status on outcomes in patients with acute myeloid leukemia and other high-grade myeloid neoplasms. *Leukemia* 2023;37: 231-234.
 157. Klepin HD, Geiger AM, Tooze JA, Kritchevsky SB, Williamson JD, Pardee TS, et al. Geriatric assessment predicts survival for older adults receiving induction chemotherapy for acute myelogenous leukemia. *Blood.* 2013;121(21):4287-94.
 158. Østgård LSG, Nørgaard JM, Sengeløv H, Severinsen M, Friis LS, Marcher CW, et al. Comorbidity and performance status in acute myeloid leukemia patients: a nation-wide population-based cohort study. *Leukemia.* 2015;29(3):548-55
 159. Aydin S, Passera R, Cerrano M, Giai V, D'Ardia S, Iovino G, Dellacasa CM, Audisio E, Busca A. Combining the HCT-CI, G8, and AML-Score for Fitness Evaluation of Elderly Patients with Acute Myeloid Leukemia: A Single Center Analysis. *Cancers (Basel).* 2023 Feb 4;15(4):1002.
 160. Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, Walker H, Chatters S, Goldstone AH, Wheatley K, Harrison CJ, Burnett AK; National Cancer Research Institute Adult Leukaemia Working Group. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood.* 2010 Jul 22;116(3):354-65.
 161. Byrd JC, Mrózek K, Dodge RK, Carroll AJ, Edwards CG, Arthur DC, Pettenati MJ, Patil SR, Rao KW, Watson MS, Koduru PRK, Moore JO, Stone RM, Mayer RJ, Feldman EJ, Davey FR, Schiffer CA, Larson RA, Bloomfield CD; Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). *Blood.* 2002 Dec 15;100(13):4325-36.
 162. Breems DA, Van Putten WLJ, De Greef GE, Van Zelder-Bhola SL, Gerssen-Schoorl KBJ, Mellink CHM, Nieuwint A, Jotterand M, Hagemeijer A, Beverloo HB, Lwenberg B. Monosomal Karyotype in Acute Myeloid Leukemia: A Better Indicator of Poor Prognosis Than a Complex Karyotype. *J Clin Oncol* 26:4791-4797.
 163. Döhner H, estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Dombret H, Ebert BJ, Fenaux P, Larson RA, Levine RL, Lo-Coco F, Naoe T,

- Niederwieser D, Ossenkoppele GJ, Sanz M, Sierra J, Tallman MS, Tien HF, Wei AH, Löwenberg B, Bloomfield CD. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* (2017) 129 (4): 424-447.
164. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, Di Nardo C, Dombret H, Ebert BL, Fenaux P, Godley LA, Hasserjian RP, Larson RA, Levine RL, Miyazaki Y, Niederwieser D, Ossenkoppele G, Rölling C, Sierra J, Stein EM, Tallman MS, Tien HF, Wang J, Wierzbowska A, Löwenberg B. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood* (2022) 140 (12): 1345-1377.
 165. Grob T, Sanders MA, Vonk CM, Kavelaars FG, Rijken M, Hanekamp DW, Gradowska PL, Cloos J, Fløisand Y, van Marwijk Kooy M, Manz MG, Ossenkoppele GJ, Tick LW, Havelange V, Löwenberg B, Jongen-Lavrencic M, Valk PJM. Prognostic Value of FLT3-Internal Tandem Duplication Residual Disease in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2023 Feb 1;41(4):756-765
 166. Jahn N, Terzer T, Sträng E, Dolnik A, Cocciardi S, Panina E, Corbacioglu A, Herzig J, Weber D, Schrade A, Götze K, Schröder T, Lübbert M, Wellnitz D, Koller E, Schlenk RF, Gaidzik VI, Paschka P, Rücker FG, Heuser M, Thol F, Ganser A, Benner A, Döhner H, Bullinger L, Döhner K. Genomic heterogeneity in core-binding factor acute myeloid leukemia and its clinical implication. *Blood Adv*. 2020 Dec 22;4(24):6342-6352
 167. Marcucci G, Mrozek K, Ruppert AS, et al. Prognostic factors and outcome of core binding factor acute myeloid leukemia patients with t(8;21) differ from those of patients with inv (16): a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol*. 2005;23(24):5705-5717
 168. Paschka P, Marcucci G, Ruppert AS, et al. Adverse prognostic significance of KIT mutations in adult acute myeloid leukemia with inv (16) and t(8;21): a Cancer and Leukaemia Group B Study. *J Clin Oncol*. 2006;24(24):3904-3911.
 169. Metzler KH, Becker H, Maharry K, Radmacher MD, Kohlschmidt J, Mrózek K, Nicolet D, Whitman SP, Wu YZ, Schwind S, Powell BL, Carter TH, Wetzler M, Moore JO, Koltz JE, Baer MR, Carroll AJ, Larson RA, Caligiuri MA, Marcucci G, Bloomfield CD. ASXL1 mutations identify a high-risk subgroup of older patients with primary cytogenetically normal AML within the ELN Favourable genetic category. *Blood* (2011) 118 (26): 6920-6929.
 170. Schnittger S, Eder C, Jeromin S, Alpermann T, Fasan A, Grossmann V, Kohlmann A, Illig T, Klopp N, Wichmann HE, Kreuzer KA, Schmid C, Staib P, Peceny R, Schmitz N, Kern W, Haferlach C, Haferlach T. ASXL1 exon 12 mutations are frequent in AML with intermediate risk karyotype and are independently associated with an adverse outcome. *Leukaemia*. 2013 Jan;27(1):82-91
 171. Döhner H, Di Nardo CD, Appelbaum FR, Craddock C, Dombret H, Ebert BL, Fenaux P, Godley LA, Hasserjian RP, Larson RA, Levine RL, Miyazaki Y, Niederwieser D, Ossenkoppele C, Rölling C, Sierra J, Stein EM, Tallman MS, Tien HF, Wang J, Wierzbowska A, Wei AH, Löwenberg. Genetic risk classification for adults with AML receiving less-intensive therapies: the 2024 ELN recommendations. *Blood* (2024) 144 (21): 2169-2173.
 172. Hourigan CS, Karp JE. Minimal residual disease in acute myeloid leukaemia. *Nat Rev Clin Oncol*. 2013 Aug;10(8):460-71
 173. Heuser M, Freeman SD, Ossenkoppele GJ, Buccisano F, Hourigan CS, Ngai LL, Tetters JM, Bachas C, Baer C, Béné MC, Bücklein V, Czyz A, Denys B, Dillon R, Feuring-Buske M, Guzman ML, Haferlach T, Han L, Herzig JK, Jorgensen JL, Kern W, Konopleva MY, Lacombe F, Libura M, Majchrzak A, Maurillo L, Ofran Y, Philippe J, Plesa A, Preudhomme C, Ravandi F, Roumier C, Subklewe M, Thol F,

- van de Loosdrecht AA, van der Reijden BA, Venditti A, Wierzbowska A, Valk PJM, Wood BL, Walter RB, Thiede C, Döhner K, Roboz GJ, Cloos J. 2021 Update on MRD in acute myeloid leukemia: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood*. 2021 Dec 30;138(26):2753-2767
174. Schuurhuis GJ, Heuser M, Freeman S, Béné MC, Buccisano F, Cloos J, Grimwade D, Haferlach T, Hills RK, Hourigan CS, Jorgensen JL, Kern W, Lacombe F, Maurillo L, Preudhomme C, van der Reijden BA, Thiede C, Venditti A, Vyas P, Wood BL, Walter RB, Döhner K, Roboz GJ, Ossenkoppele GJ. Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European Leukemia Net MRD Working Party. *Blood*. 2018 Mar 22;131(12):1275-1291.
 175. Ravandi F, Cloos J, Buccisano F, Dillon R, Döhner K, Freeman SD, Hourigan CS, Ossenkoppele GJ, Roboz GJ, Subklewe M, Thiede C, Arnhardt I, Valk PJM, Venditti A, Wei AH, Walter RB, Heuser M. Measurable residual disease monitoring in patients with acute myeloid leukemia treated with lower-intensity therapy: Roadmap from an ELN-DAVID expert panel. *Am J Hematol*. 2023 Dec;98(12):1847-1855
 176. Buccisano F, Maurillo L, Spagnoli A, Del Principe MI, Fraboni D, Panetta P, et al. Cytogenetic and molecular diagnostic characterization combined to postconsolidation minimal residual disease assessment by flow cytometry improves risk stratification in adult acute myeloid leukemia. *Blood*. 2010;116:2295-303.
 177. Lucero J, Alhumaid M, Novitzky-Basso I, Capo-Chichi JM, Stockley T, Gupta V, Bankar A, Chan S, Schuh AC, Minden M, Mattsson J, Kumar R, Sibai H, Tierens A, Kim DDH. Flow cytometry-based measurable residual disease (MRD) analysis identifies AML patients who may benefit from allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Hematol*. 2024 Apr;103(4):1187-1196.
 178. Terwijn M, van Putten WL, Kelder A, van der Velden VH, Brooimans RA, Pabst T, Maertens J, Boeckx N, de Greef GE, Valk PJ, Preijers FW, Huijgens PC, Dräger AM, Schanz U, Jongen-Lavrecic M, Biemond BJ, Passweg JR, van Gelder M, Wijermans P, Graux C, Bargetzi M, Legdeur MC, Kuball J, de Weerd O, Chalandon Y, Hess U, Verdonck LF, Gratama JW, Oussoren YJ, Scholten WJ, Slomp J, Snel AN, Vekemans MC, Löwenberg B, Ossenkoppele GJ, Schuurhuis GJ. High prognostic impact of flow cytometric minimal residual disease detection in acute myeloid leukemia: data from the HOVON/SAKK AML 42A study. *J Clin Oncol*. 2013 Nov 1;31(31):3889-97
 179. Rodríguez-Arbolí, E, Othus, M, Freeman, Buccisano F, Ngai LL, Thomas I, Palmieri R, Cloos J, Johnson S, Meddi E, Russell NH, Venditti A, Gradowska P, Ossenkoppele GJ, Löwenberg B, Walter RB. Optimal prognostic threshold for measurable residual disease positivity by multiparameter flow cytometry in acute myeloid leukemia (AML). *Leukemia* 2024;38: 2266-2269.
 180. Plesa A, Dumezy F, Mathis S, Lhoumeau AC, Bardet V, Saada V, Arnoux I, Badaoui B, Cornet E, Osman J, Guerin E, Chapuis N, Genevieve F, Letestu R, Manzoni D, Roggy A, Roussel M, Harrivel V, Bera E, Mayeur-Rousse C, Lapillonne H, Veyrat-Masson R, Campos L, Le Garff-Tavernier M, Raskovalova T, Vergez F, Guy J, Charpentier A, Hemar C, Goncalves Monteiro V, Fegier F, Celli-Lebras K,

- Itzykson R, Dombret E, Preudhomme C, Roumier C. AML MRD By Multiparameter Flow Cytometry Using Laip/Dfn and LSC: Methodological Aspects in a Multicentric Study of the French-Flow MRD AML ALFA Network. *Blood* (2022) 140 (Supplement 1): 6279-6281.
181. Das N, Panda D, Gajendra S, Gupta R, Thakral D, Kaur G, Khan A, Singh VK, Vemprala A, Bakhshi S, Seth R, Sahoo RK, Sharma A, Rai S, Prajapati VK, Singh S. Immunophenotypic characterization of leukemic stem cells in acute myeloid leukemia using single tube 10-colour panel by multiparametric flow cytometry: Deciphering the spectrum, complexity and immunophenotypic heterogeneity. *Int J Lab Hematol*. 2024 Aug;46(4):646-656.
 182. Canali A, Vergnolle I, Bertoli S, Largeaud L, Nicolau ML, Rieu JB, Tavitian S, Huguet F, Picard M, Bories P, Vial JP, Lechevalier N, Béné MC, Luquet I, Mansat-De Mas V, Delabesse E, Récher C, Vergez F. Prognostic Impact of Unsupervised Early Assessment of Bulk and Leukemic Stem Cell Measurable Residual Disease in Acute Myeloid Leukemia. *Clin Cancer Res*. 2023 Jan 4;29(1):134-142.
 183. Voso MT, Buccisano F. AML: making residual disease more measurable. *Blood* (2022) 140 (5): 415-417.
 184. Corbacioglu A, Scholl C, Schlenk RF, Eiwen K, Du J, Bullinger L, Fröhling S, Reimer P, Rummel M, Derigs HG, Nachbaur D, Krauter J, Ganser A, Döhner H, Döhner K. Prognostic impact of minimal residual disease in CBFB-MYH11-positive acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2010 Aug 10;28(23):3724-9. doi: 10.1200/JCO.2010.28.6468. Epub 2010 Jul 12. PMID: 20625124.
 185. Zhu HH, Zhang XH, Qin YZ, Liu DH, Jiang H, Chen H, Jiang Q, Xu LP, Lu J, Han W, Bao L, Wang Y, Chen YH, Wang JZ, Wang FR, Lai YY, Chai JY, Wang LR, Liu YR, Liu KY, Jiang B, Huang XJ. MRD-directed risk stratification treatment may improve outcomes of t (8;21) AML in the first complete remission: results from the AML05 multicenter trial. *Blood*. 2013 May 16;121(20):4056-62. doi: 10.1182/blood-2012-11-468348. Epub 2013 Mar 27. PMID: 23535063.
 186. Yin JA, O'Brien MA, Hills RK, Daly SB, Wheatley K, Burnett AK. Minimal residual disease monitoring by quantitative RT-PCR in core binding factor AML allows risk stratification and predicts relapse: results of the United Kingdom MRC AML-15 trial. *Blood*. 2012 Oct 4;120(14):2826-35
 187. Krönke J, Schlenk RF, Jensen KO, Tschürtz F, Corbacioglu A, Gaidzik VI, et al. Monitoring of minimal residual disease in NPM1-mutated acute myeloid leukemia: a study from the German Austrian acute myeloid leukemia study group. *J Clin Oncol*. 2011; 29:2709-16
 188. Patel SS, Kuo FC, Gibson CJ, Steensma DP, Soiffer RJ, Alyea EP 3rd, et al. High NPM1-mutant allele burden at diagnosis predicts unfavorable outcomes in de novo AML. *Blood*. 2018; 131:2816-25.
 189. Cilloni D, Renneville A, Hermitte F, Hills RK, Daly S, Jovanovic JV, Gottardi E, Fava M, Schnittger S, Weiss T, Izzo B, Nomdedeu J, van der Heijden A, van der Reijden BA, Jansen JH, van der Velden VH, Ommen H, Preudhomme C, Saglio G, Grimwade D. Real-time quantitative polymerase chain reaction detection of minimal residual disease by standardized WT1 assay to enhance risk stratification

- in acute myeloid leukemia: a European LeukemiaNet study. *J Clin Oncol*. 2009 Nov 1;27(31):5195-5201.
190. Lambert J, Lambert J, Thomas X, Marceau-Renaut A, Micol JB, Renneville A, Clappier E, Hayette S, Récher C, Raffoux E, Pigneux A, Berthon C, Terré C, Celli-Lebras K, Castaigne S, Boissel N, Rousselot P, Preudhomme C, Dombret H, Duployez N. Early detection of WT1 measurable residual disease identifies high-risk patients, independent of transplantation in AML. *Blood Adv*. 2021 Dec 14;5(23):5258-5268.
 191. Thol F, Gabdoulline R, Liebich A, Klement P, Schiller J, Kandziora C, Hambach L, Stadler M, Koenecke C, Flintrop M, Pankratz M, Wichmann M, Neziri B, Büttner K, Heida B, Klesse S, Chaturvedi A, Kloos A, Göhring G, Schlegelberger B, Gaidzik VI, Bullinger L, Fiedler W, Heim A, Hamwi I, Eder M, Krauter J, Schlenk RF, Paschka P, Döhner K, Döhner H, Ganser A, Heuser M. Measurable residual disease monitoring by NGS before allogeneic hematopoietic cell transplantation in AML. *Blood*. 2018 Oct 18;132(16):1703-1713.
 192. Hirsch P, Lambert J, Bucci M, Deswarte C, Boudry A, Lambert J, Fenwarth L, Micol JB, Terré C, Celli-Lebras K, Thomas X, Dombret H, Duployez N, Preudhomme C, Itzykson R, Delhommeau F. Multi-target measurable residual disease assessed by error-corrected sequencing in patients with acute myeloid leukemia: An ALFA study. *Blood Cancer J*. 2024 Jun 13;14(1):97.
 193. Stasik S, Burkhard-Meier C, Kramer M, Middeke JM, Oelschlaegel U, Sockel K, Ehninger G, Serve H, Müller-Tidow C, Baldus CD, Röllig C, Bornhäuser M, Platzbecker U, Thiede C. Deep sequencing in CD34+ cells from peripheral blood enables sensitive detection of measurable residual disease in AML. *Blood Adv*. 2022 Jun 14;6(11):3294-3303.
 194. Sahasrabudhe KD, Mims AS. MRD in AML: who, what, when, where, and how? *Blood* (2024) 143 (4): 296-298.
 195. Rodríguez-Arbolí E, Othus M, Orvain C, Zarling LC, Sandmaier BM, Milano F, et al. Contribution of measurable residual disease status to prediction accuracy of relapse and survival in adults with acute myeloid leukemia undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Haematologica*. 2023;108:273-7.
 196. Othman J, Potter N, Ivey A, Jovanovic J, Runglall M, Freeman SD, Gilkes A, Thomas I, Johnson S, Canham J, Cavenagh J, Kottaridis P, Arnold C, Ommen HB, Overgaard UM, Dennis M, Burnett A, Wilhelm-Benartzi C, Dillon R, Russell NH. Postinduction molecular MRD identifies patients with NPM1 AML who benefit from allogeneic transplant in first remission. *Blood*. 2024;143(19):1931-1936.
 197. Levis MJ, Hamadani M, Logan B, Jones RJ, Singh AK, Litzow M, Wingard JR, Papadopoulos EB, Perl AE, Soiffer RJ, Ustun C, Ueda Oshima M, Uy GL, Waller EK, Vasu S, Solh M, Mishra A, Muffly L, Kim HJ, Mikesch JH, Najima Y, Onozawa M, Thomson K, Nagler A, Wei AH, Marcucci G, Geller NL, Hasabou N, Delgado D, Rosales M, Hill J, Gill SC, Nuthethi R, King D, Wittsack H, Mendizabal A, Devine SM, Horowitz MM, Chen YB; BMT-CTN 1506/MORPHO Study

- Investigators. Gilteritinib as post-transplant maintenance for AML with internal tandem duplication mutation of FLT3. *J Clin Oncol*. 2024;42(15):1766-1775.
- Tratamiento:
198. Venugopal S, Sekeres MA. Contemporary Management of Acute Myeloid Leukemia: A Review. *JAMA Oncol*. 2024 Oct 1;10(10):1417-1425
 199. El Chaer F, Hourigan CS, Zeidan AM. How I treat AML incorporating the updated classifications and guidelines. *Blood*. 2023 Jun 8;141(23):2813-2823.
 200. Shaikh MR, Singh B, Halder R, Singh R, Shaikh MR, Agarwal N, Bansal N, Ahmed R, Mirgh SP, Bhurani D. FLAG based v/s Standard 3 + 7 induction therapy in treatment naive Acute Myeloid Leukemia: Time to think "beyond anthracyclines". *Leuk Res*. 2023 Sep; 132:107346.
 201. Maakaron JE, Zhang MJ, Chen K, Abhyankar S, Bhatt VR, Chhabra S, El Jurdi N, Farag SS, He F, Juckett M, de Lima M, Majhail N, van der Poel M, Saad A, Savani B, Ustun C, Waller EK, Litzow M, Kebriaei P, Hourigan CS, Saber W, Weisdorf D. Age is no barrier for adults undergoing HCT for AML in CR1: contemporary CIBMTR analysis. *Bone Marrow Transplant*. 2022 Jun;57(6):911-917.
 202. Röllig C, Schliemann C, Ruhnke L, Fransecky L, Heydrich BN, Hanoun M, Noppeney R, Schäfer-Eckart K, Wendelin K, Mikesch JH, Middeke JM, Reimann M, Fiebig F, Zukunft S, Wermke M, Serve H, Platzbecker U, Müller-Tidow C, Baldus CD, Bornhäuser M. Gemtuzumab ozogamicin plus midostaurin in combination with standard '7 + 3' induction therapy in newly diagnosed AML: Results from the SAL-MODULE phase I study. *Br J Haematol*. 2024 Jun;204(6):2254-2258.
 203. Oya S, Ozawa H, Morishige S, Maehiro Y, Umeda M, Takaki Y, Fukuyama T, Yamasaki Y, Nakamura T, Yamaguchi M, Aoyama K, Mouri F, Nagafuji K. High-dose cytarabine plus gemtuzumab ozogamicin as consolidation therapy in patients with favorable- or intermediate-risk acute myeloid leukemia. *Int J Hematol*. 2024 Sep;120(3):297-304.
 204. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, Thiede C, Prior TW, Döhner K, Marcucci G, Lo-Coco F, Klisovic RB, Wei A, Sierra J, Sanz MA, Brandwein JM, de Witte T, Niederwieser D, Appelbaum FR, Medeiros BC, Tallman MS, Krauter J, Schlenk RF, Ganser A, Serve H, Ehninger G, Amadori S, Larson RA, Döhner H. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med*. 2017 Aug 3;377(5):454-464
 205. Erba HP, Montesinos P, Kim HJ, Patkowska E, Vrhovac R, Žák P, Wang PN, Mitov T, Hanyok J, Kamel YM, Rohrbach JEC, Liu L, Benzohra A, Lesegretain A, Cortes J, Perl AE, Sekeres MA, Dombret H, Amadori S, Wang J, Levis MJ, Schlenk RF; QuANTUM-First Study Group. Quizartinib plus chemotherapy in newly diagnosed patients with FLT3-internal-tandem-duplication-positive acute myeloid leukaemia (QuANTUM-First): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023 May 13;401(10388):1571-1583.
 206. Wang ES, Goldberg AD, Tallman M, Walter RB, Karanes C, Sandhu K, Vigil CE, Collins R, Jain V, Stone RM. Crenolanib and Intensive Chemotherapy in Adults with Newly Diagnosed FLT3-Mutated AML. *J Clin Oncol*. 2024 May 20;42(15):1776-1787.

207. Cortes JE, Lin TL, Asubonteng K, Faderl S, Lancet JE, Prebet T. Efficacy and safety of CPX-351 versus 7 + 3 chemotherapy by European LeukemiaNet 2017 risk subgroups in older adults with newly diagnosed, high-risk/secondary AML: post hoc analysis of a randomized, phase 3 trial. *J Hematol Oncol*. 2022 Oct 26;15(1):155.
208. Lancet JE, Uy GL, Newell LF, Lin TL, Ritchie EK, Stuart RK, Strickland SA, Hogge D, Solomon SR, Bixby DL, Kolitz JE, Schiller GJ, Wieduwilt MJ, Ryan DH, Faderl S, Cortes JE. CPX-351 versus 7+3 cytarabine and daunorubicin chemotherapy in older adults with newly diagnosed high-risk or secondary acute myeloid leukaemia: 5-year results of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2021 Jul;8(7): e481-e491.
209. Othman J, Wilhelm-Benartzi C, Dillon R, Knapper S, Freeman SD, Batten LM, Canham J, Hinson EL, Wych J, Betteridge S, Villiers W, Kleeman M, Gilkes A, Potter N, Overgaard UM, Mehta P, Kottaridis P, Cavenagh J, Hemmaway C, Arnold C, Dennis M, Russell NH. A randomized comparison of CPX-351 and FLAG-Ida in adverse karyotype AML and high-risk MDS: the UK NCRI AML19 trial. *Blood Adv*. 2023 Aug 22;7(16):4539-4549.
210. Lee D, Jain AG, Deutsch Y, Eatrides J, Chan O, Padron E, Kuykendall A, Komrokji R, Lancet J, Sallman D, Talati C, Sweet K. CPX-351 Yields Similar Response and Survival Outcome in Younger and Older Patients With Secondary Acute Myeloid Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2022 Oct;22(10):774-779
211. Uy GL, Pullarkat V, Baratam P, Stuart RK, Walter RB, Winer ES, Wang Q, Faderl S, Chakravarthy D, Menno D, Cheung RS, Lin TL. Lower-intensity CPX-351 plus venetoclax induction for adults with newly diagnosed AML unfit for intensive chemotherapy. *Blood Adv*. 2024 Dec 24;8(24):6248-6256
212. Lemoli RM, Montesinos P, Jain A. Real-world experience with CPX-351 in high-risk acute myeloid leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2023 May; 185:103984.
213. Platzbecker U, Avvisati G, Cicconi L, Thiede C, Paoloni F, Vignetti M, Ferrara F, Divona M, Albano F, Efficace F, Fazi P, Sborgia M, Di Bona E, Breccia M, Borlenghi E, Cairoli R, Rambaldi A, Melillo L, La Nasa G, Fiedler W, Brossart P, Hertenstein B, Salih HR, Wattad M, Lübbert M, Brandts CH, Hänel M, Röllig C, Schmitz N, Link H, Frairia C, Pogliani EM, Fozza C, D'Arco AM, Di Renzo N, Cortelezzi A, Fabbiano F, Döhner K, Ganser A, Döhner H, Amadori S, Mandelli F, Ehninger G, Schlenk RF, Lo-Coco F. Improved Outcomes With Retinoic Acid and Arsenic Trioxide Compared With Retinoic Acid and Chemotherapy in Non-High-Risk Acute Promyelocytic Leukemia: Final Results of the Randomized Italian-German APL0406 Trial. *J Clin Oncol*. 2017 Feb 20;35(6):605-612
214. Wang HY, Gong S, Li GH, Yao YZ, Zheng YS, Lu XH, Wei SH, Qin WW, Liu HB, Wang MC, Xi JY, Chen LM, Zhang M, Zhang XX, Zhang HY, Zhang CS, Wald DN, Zhu HH, Liu L, He PC. An effective and chemotherapy-free strategy of all-trans retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia in all risk groups (APL15 trial). *Blood Cancer J*. 2022 Nov 21;12(11):158
215. Sabakhtarishvili G, Ansari A, Tabbara IA. Maintenance Therapy in Acute Myeloid Leukemia. *Am J Clin Oncol*. 2025 Jan 1;48(1):38-43

216. DeFilipp Z, Chen Y-B. How I treat with maintenance therapy after allogeneic HCT *Blood* (2023) 141 (1): 39-48.
217. Wei AH, Döhner H, Pocock C, Montesinos P, Afanasyev B, Dombret H, Ravandi F, Sayar H, Jang JH, Porkka K, Selleslag D, Sandhu I, Turgut M, Giai V, Ofran Y, Kizil Çakar M, Botelho de Sousa A, Rybka J, Frairia C, Borin L, Beltrami G, Čermák J, Ossenkoppele GJ, La Torre I, Skikne B, Kumar K, Dong Q, Beach CL, Roboz GJ; QUAZAR AML-001 Trial Investigators. Oral Azacitidine Maintenance Therapy for Acute Myeloid Leukemia in First Remission. *N Engl J Med*. 2020 Dec 24;383(26):2526-2537.
218. Chen J, Labopin M, Pabst T, Zhang X, Jiang E, Tucci A, Cornelissen J, Meijer E, Khevelidze I, Polge E, Wu D, Mohty M, Gorin NC. Autologous stem cell transplantation in adult patients with intermediate-risk acute myeloid leukemia in first complete remission and no detectable minimal residual disease. A comparative retrospective study with haploidentical transplants of the global committee and the ALWP of the EBMT. *Bone Marrow Transplant*. 2023 Dec;58(12):1322-1330
219. Sanz J, Labopin M, Pabst T, Versluis J, Van Gorkom G, Meijer E, Gedde-Dahl T, Montoro J, Arcese W, Pérez-Simón JA, Schaap N, Maertens J, Vrhovac R, Lanza F, Gorin NC, Mohty M, Ciceri F. Etoposide plus cytarabine versus cyclophosphamide or melphalan in busulfan-based preparative regimens for autologous stem cell transplantation in adults with acute myeloid leukemia in first complete remission: a study from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant*. 2023 Nov;58(11):1197-1202.
220. Passweg JR, Baldomero H, Atlija M, Kleovoulou I, Witaszek A, Alexander T, Angelucci E, Averbuch D, Bazarbachi A, Ciceri F, Greco R, Hazenberg MD, Kalwak K, McLornan DP, Neven B, Perić Z, Risitano AM, Ruggeri A, Sánchez-Ortega I, Snowden JA, Sureda A. The 2023 EBMT report on hematopoietic cell transplantation and cellular therapies. Increased use of allogeneic HCT for myeloid malignancies and of CAR-T at the expense of autologous HCT. *Bone Marrow Transplant*. 2025 Feb 12. doi: 10.1038/s41409-025-02524-2. Epub ahead of print.
221. Jimenez-Chillon C, Dillon R, Russell N. Optimal Post-Remission Consolidation Therapy in Patients with AML. *Acta Haematol*. 2024;147(2):147-158.
222. Reinhardt D, Antoniou E, Waack K. Pediatric Acute Myeloid Leukemia-Past, Present, and Future. *J Clin Med*. 2022 Jan 19;11(3):504.
223. Jasielec J, Saloura V, Godley LA. The mechanistic role of DNA methylation in myeloid leukemogenesis. *Leukemia*. 2014 Sep;28(9):1765-73.
224. Yang AS, Doshi KD, Choi SW, Mason JB, Mannari RK, Gharybian V, Luna R, Rashid A, Shen L, Estecio MR, Kantarjian HM, Garcia-Manero G, Issa JP. DNA methylation changes after 5-aza-2'-deoxycytidine therapy in patients with leukemia. *Cancer Res*. 2006 May 15;66(10):5495-503.
225. Flotho C, Claus R, Batz C, Schneider M, Sandrock I, Ihde S, Plass C, Niemeyer CM, Lübbert M. The DNA methyltransferase inhibitors azacitidine, decitabine and zebularine exert differential effects on cancer gene expression in acute myeloid leukemia cells. *Leukemia*. 2009 Jun;23(6):1019-28.

226. Lavelle D, DeSimone J, Hankewych M, Kousnetzova T, Chen YH. Decitabine induces cell cycle arrest at the G1 phase via p21(WAF1) and the G2/M phase via the p38 MAP kinase pathway. *Leuk Res.* 2003 Nov;27(11):999-1007.
227. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, et al. international phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood.* 2015;126(3):291-299.
228. Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E, et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2010;28(4):562-569
229. Smith BD, Beach CL, Mahmoud D, Weber L, Henk HJ. Survival and hospitalization among patients with acute myeloid leukemia treated with azacitidine or decitabine in a large managed care population: a real-world, retrospective, claims-based, comparative analysis. *Exp Hematol Oncol.* 2014;3(1):10
230. Saiz-Rodríguez M, Labrador J, Cuevas B, Martínez-Cuadrón D, Campuzano V, Alcaraz R, Cano I, Sanz MA, Montesinos P. Use of Azacitidine or Decitabine for the Up-Front Setting in Acute Myeloid Leukaemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel).* 2021 Nov 12;13(22):5677
231. Stomper J, Rotondo JC, Greve G, Lübbert M. Hypomethylating agents (HMA) for the treatment of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes: mechanisms of resistance and novel HMA-based therapies. *Leukemia.* 2021 Jul;35(7):1873-1889.
232. Geissler K, Koristek Z, Del Castillo TB, Novák J, Rodríguez-Macías G, Metzelder SK, Illes A, Mayer J, Arnan M, Keating MM, Krauter J, Lunghi M, Fracchiolla NS, Platzbecker U, Santini V, Sano Y, Oganessian A, Keer H, Lübbert M. Oral decitabine/cedazuridine versus intravenous decitabine for acute myeloid leukaemia: A randomised, crossover, registration, pharmacokinetics study. *Br J Haematol.* 2024 Nov;205(5):1734-1745.
233. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, Konopleva M, Döhner H, Letai A, Fenaux P, Koller E, Havelange V, Leber B, Esteve J, Wang J, Pejsa V, Hájek R, Porkka K, Illés Á, Lavie D, Lemoli RM, Yamamoto K, Yoon SS, Jang JH, Yeh SP, Turgut M, Hong WJ, Zhou Y, Potluri J, Pratz KW. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2020 Aug 13;383(7):617-629.
234. Wei AH, Loo S, Daver NG. How I Treat patients with AML using azacitidine and venetoclax. *Blood.* 2024 Sep 24: blood.2024024009.
235. Ucciero A, Pagnoni F, Scotti L, Pisterna A, Barone-Adesi F, Gaidano G, Patriarca A, Lunghi M. Venetoclax with Hypomethylating Agents in Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Survival Data from Real-World Studies. *Cancers (Basel).* 2023 Sep 18;15(18):4618.
236. Matthews AH, Perl AE, Luger SM, Loren AW, Gill SI, Porter DL, Babushok DV, Maillard IP, Carroll MP, Frey NV, Hexner EO, Martin ME, McCurdy SR, Stadtmauer EA, Paralkar VR, Bruno XJ, Hwang WT, Margolis D, Pratz KW. Real-world

- effectiveness of CPX-351 vs venetoclax and azacitidine in acute myeloid leukemia. *Blood Adv.* 2022 Jul 12;6(13):3997-4005
237. Acker F, Chromik J, Tiedjen E, Wolf S, Viscchedyk JB, Makowka P, Enßle JC, Kouidri K, Sebastian M, Steffen B, Oellerich T, Serve H, Neubauer A, Schäfer JA, Bittenbring JT. Real-world effectiveness of first-line azacitidine or decitabine with or without venetoclax in acute myeloid leukemia patients unfit for intensive therapy. *Eur J Haematol.* 2024 Nov;113(5):623-630.
 238. Pratz KW, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Döhner H, Récher C, Fiedler W, Yamamoto K, Wang J, Yoon SS, Wolach O, Yeh SP, Leber B, Esteve J, Mayer J, Porkka K, Illés Á, Lemoli RM, Turgut M, Ku G, Miller C, Zhou Y, Zhang M, Chyla B, Potluri J, DiNardo CD. Long-term follow-up of VIALE-A: Venetoclax and azacitidine in chemotherapy-ineligible untreated acute myeloid leukemia. *Am J Hematol.* 2024 Apr;99(4):615-624.
 239. Chua CC, Hammond D, Kent A, Tiong IS, Konopleva MY, Pollyea DA, DiNardo CD, Wei AH. Treatment-free remission after ceasing venetoclax-based therapy in patients with acute myeloid leukemia. *Blood Adv.* 2022 Jul 12;6(13):3879-3883.
 240. Garciaz S, Dumas PY, Bertoli S, Sallman DA, Decroocq J, Belhabri A, Orvain C, Aspas Requena G, Simand C, Laribi K, Carré M, Santagostino A, Himberlin C, Peterlin P, Bonnet S, Chan O, Lancet J, Komrokji R, Vergez F, Chapuis N, Raskovalova T, Plesa A, Lhoumeau AC, Mineur A, Hospital MA, Pigneux A, Vey N, Récher C. Outcomes of acute myeloid leukemia patients who responded to venetoclax and azacitidine and stopped treatment. *Am J Hematol.* 2024 Oct;99(10):1870-1876
 241. Fleischmann M, Jentzsch M, Brioli A, Eisele F, Frietsch JJ, Eigendorff F, Tober R, Schrenk KG, Hammersen JF, Yomade O, Hilgendorf I, Hochhaus A, Scholl S, Schnetzke U. Azacitidine in combination with shortened venetoclax treatment cycles in patients with acute myeloid leukemia. *Ann Hematol.* 2025 Jan;104(1):285-294.
 242. Montesinos P, Recher C, Vives S, Zarzycka E, Wang J, Bertani G, Heuser M, Calado RT, Schuh AC, Yeh SP, Daigle SR, Hui J, Pandya SS, Gianolio DA, de Botton S, Döhner H. Ivosidenib and Azacitidine in IDH1-Mutated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2022 Apr 21;386(16):1519-1531.
 243. Li J, Fu S, Ye C, Li J. Combination therapy involving azacitidine for acute myeloid leukemia patient's ineligible for intensive chemotherapy. *Leuk Res.* 2025 Jan; 148:107638.
 244. Short NJ, Daver N, Dinardo CD, Kadia T, Nasr LF, Macaron W, Yilmaz M, Borthakur G, Montalban-Bravo G, Garcia-Manero G, Issa GC, Chien KS, Jabbour E, Nasnas C, Huang X, Qiao W, Matthews J, Stojanik CJ, Patel KP, Abramova R, Thankachan J, Konopleva M, Kantarjian H, Ravandi F. Azacitidine, Venetoclax, and Gilteritinib in Newly Diagnosed and Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. *J Clin Oncol.* 2024 May 1;42(13):1499-1508.
 245. Candoni A, Coppola G. A 2024 Update on Menin Inhibitors. A New Class of Target Agents against KMT2A-Rearranged and NPM1-Mutated Acute Myeloid Leukemia. *Hematol Rep.* 2024 Apr 18;16(2):244-254.
 246. Perna F, Espinoza-Gutarra MR, Bombaci G, Farag SS, Schwartz JE. Immune-Based Therapeutic Interventions for Acute Myeloid Leukemia. *Cancer Treat Res.* 2022; 183:225-254.

247. Gavrilova T, Schulz E, Mina A. Breaking Boundaries: Immunotherapy for Myeloid Malignancies. *Cancers (Basel)*. 2024 Aug 6;16(16):2780.
248. Shahzad M, Amin MK, Daver NG, Shah MV, Hiwase D, Arber DA, Kharfan-Dabaja MA, Badar T. What have we learned about TP53-mutated acute myeloid leukemia? *Blood Cancer J*. 2024 Nov 19;14(1):202.
249. Shahswar R, Beutel G, Gabdoulline R, Schwarzer A, Kloos A, Koenecke C, Stadler M, Gohring G, Behrens YL, Li Z, Dallmann LK, Klement P, Albert C, Wichmann M, Alwie Y, Benner A, Saadati M, Ganser A, Thol F, Heuser M. Fludarabine, cytarabine, and idarubicin with or without venetoclax in patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2024 Jan 1;109(1):72-83.
250. Awada H, Mustafa Ali MK, Thapa B, Awada H, Seymour L, Liu L, Gurnari C, Kishtagari A, Wang E, Baer MR. A Focus on Intermediate-Risk Acute Myeloid Leukemia: Sub-Classification Updates and Therapeutic Challenges. *Cancers (Basel)*. 2022 Aug 28;14(17):4166.
251. Thol F, Döhner H, Ganser A. How I treat refractory and relapsed acute myeloid leukemia. *Blood*. 2024 Jan 4;143(1):11-20.
252. Gooptu M, Murdock HM, Soiffer RJ. How I Treat AML relapse after allogeneic HCT. *Blood*. 2024 Dec 24: blood.2024025705.
253. Farooq MU, Mushtaq F, Farooq A, Khan DH, Mir MA. FLAG vs FLAG-IDA: outcomes in relapsed/refractory acute leukemias. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2019 Jun;83(6):1191-1193.
254. Westhus J, Noppeney R, Dührsen U, Hanoun M. FLAG salvage therapy combined with idarubicin in relapsed/refractory acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2019 Apr;60(4):1014-1022.
255. Amadori S, Arcese W, Isacchi G, Meloni G, Petti MC, Monarca B, Testi AM, Mandelli F. Mitoxantrone, etoposide, and intermediate dose cytarabine: an effective and tolerable regimen for the treatment of refractory acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 1991 Jul;9(7):1210-4.
256. Kern W, Aul C, Maschmeyer G, Kuse R, Kerkhoff A, Grote-Metke A, Eimermacher H, Kubica U, Wörmann B, Büchner T, Hiddemann W. Granulocyte colony-stimulating factor shortens duration of critical neutropenia and prolongs disease-free survival after sequential high-dose cytosine arabinoside and mitoxantrone (S-HAM) salvage therapy for refractory and relapsed acute myeloid leukemia. German AML Cooperative Group. *Ann Hematol*. 1998 Sep;77(3):115-22.
257. Kern W, Schoch C, Haferlach T, Braess J, Unterhalt M, Wörmann B, Büchner T, Hiddemann W. Multivariate analysis of prognostic factors in patients with refractory and relapsed acute myeloid leukemia undergoing sequential high-dose cytosine arabinoside and mitoxantrone (S-HAM) salvage therapy: relevance of cytogenetic abnormalities. *Leukemia*. 2000 Feb;14(2):226-31.
258. DiNardo CD, Lachowicz CA, Takahashi K, Loghavi S, Xiao L, Kadia T, Daver N, Adeoti M, Short NJ, Sasaki K, Wang S, Borthakur G, Issa G, Maiti A, Alvarado Y, Pemmaraju N, Montalban Bravo G, Masarova L, Yilmaz M, Jain N, Andreeff M, Jabbour E, Garcia-Manero G, Kornblau S, Ravandi F, Konopleva MY, Kantarjian

- HM. Venetoclax Combined With FLAG-IDA Induction and Consolidation in Newly Diagnosed and Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2021 Sep 1;39(25):2768-2778.
259. Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, Neubauer A, Berman E, Paolini S, Montesinos P, Baer MR, Larson RA, Ustun C, Fabbiano F, Erba HP, Di Stasi A, Stuart R, Olin R, Kasner M, Ciceri F, Chou WC, Podoltsev N, Recher C, Yokoyama H, Hosono N, Yoon SS, Lee JH, Pardee T, Fathi AT, Liu C, Hasabou N, Liu X, Bahceci E, Levis MJ. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. *N Engl J Med*. 2019 Oct 31;381(18):1728-1740.
 260. Perl AE, Larson RA, Podoltsev NA, Strickland S, Wang ES, Atallah E, Schiller GJ, Martinelli G, Neubauer A, Sierra J, Montesinos P, Recher C, Yoon SS, Maeda Y, Hosono N, Onozawa M, Kato T, Kim HJ, Hasabou N, Nuthethi R, Tiu R, Levis MJ. Outcomes in Patients with FLT3-Mutated Relapsed/ Refractory Acute Myelogenous Leukemia Who Underwent Transplantation in the Phase 3 ADMIRAL Trial of Gilteritinib versus Salvage Chemotherapy. *Transplant Cell Ther*. 2023 Apr;29(4): 265.e1-265.e10.
 261. Cortes JE, Khaled S, Martinelli G, Perl AE, Ganguly S, Russell N, Krämer A, Dombret H, Hogge D, Jonas BA, Leung AY, Mehta P, Montesinos P, Radsak M, Sica S, Arunachalam M, Holmes M, Kobayashi K, Namuyinga R, Ge N, Yver A, Zhang Y, Levis MJ. Quizartinib versus salvage chemotherapy in relapsed or refractory FLT3-ITD acute myeloid leukaemia (QuANTUM-R): a multicentre, randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 Jul;20(7):984-997.
 262. DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, Roboz GJ, Altman JK, Mims AS, Swords R, Collins RH, Mannis GN, Pollyea DA, Donnellan W, Fathi AT, Pigneux A, Erba HP, Prince GT, Stein AS, Uy GL, Foran JM, Traer E, Stuart RK, Arellano ML, Slack JL, Sekeres MA, Willekens C, Choe S, Wang H, Zhang V, Yen KE, Kapsalis SM, Yang H, Dai D, Fan B, Goldwasser M, Liu H, Agresta S, Wu B, Attar EC, Tallman MS, Stone RM, Kantarjian HM. Durable Remissions with Ivosidenib in IDH1-Mutated Relapsed or Refractory AML. *N Engl J Med*. 2018 Jun 21;378(25):2386-2398.
 263. Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, Fathi AT, Roboz GJ, Altman JK, Stone RM, DeAngelo DJ, Levine RL, Flinn IW, Kantarjian HM, Collins R, Patel MR, Frankel AE, Stein A, Sekeres MA, Swords RT, Medeiros BC, Willekens C, Vyas P, Tosolini A, Xu Q, Knight RD, Yen KE, Agresta S, de Botton S, Tallman MS. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood*. 2017 Aug 10;130(6):722-731
 264. Petit C, Saillard C, Mohty B, Hicheri Y, Villetard F, Maisano V, Charbonnier A, Rey J, D'Incan E, Rouzaud C, Gelsi-Boyer V, Murati A, Lhoumeau AC, Ittel A, Mozziconacci MJ, Alary AS, Hospital MA, Vey N, Garciaz S. Azacitidine-venetoclax versus azacitidine salvage treatment for primary induction failure or first relapsed acute myeloid leukaemia patients. *Eur J Haematol*. 2024 Apr;112(4):530-537.
 265. Jiao N, Shi L, Wang S, Sun Y, Bai Y, Zhang D. Efficacy and safety of venetoclax combination therapy for relapsed/refractory acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2024 Oct 13;24(1):1271.

266. Baron J, Wang ES. Gemtuzumab ozogamicin for the treatment of acute myeloid leukemia. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018 Jun;11(6):549-559.
 267. Norsworthy KJ, Ko CW, Lee JE, Liu J, John CS, Przepiorka D, Farrell AT, Pazdur R. FDA Approval Summary: Mylotarg for Treatment of Patients with Relapsed or Refractory CD33-Positive Acute Myeloid Leukemia. *Oncologist*. 2018 Sep;23(9):1103-1108.
 268. Uy GL, Aldoss I, Foster MC, Sayre PH, Wieduwilt MJ, Advani AS, Godwin JE, Arellano ML, Sweet KL, Emadi A, Ravandi F, Erba HP, Byrne M, Michaelis L, Topp MS, Vey N, Ciceri F, Carrabba MG, Paolini S, Huls GA, Jongen-Lavrencic M, Wermke M, Chevallier P, Gyan E, Récher C, Stiff PJ, Pettit KM, Löwenberg B, Church SE, Anderson E, Vadakekolathu J, Santaguida M, Rettig MP, Muth J, Curtis T, Fehr E, Guo K, Zhao J, Bakkacha O, Jacobs K, Tran K, Kaminker P, Kostova M, Bonvini E, Walter RB, Davidson-Moncada JK, Rutella S, DiPersio JF. Flotetuzumab as salvage immunotherapy for refractory acute myeloid leukemia. *Blood*. 2021 Feb 11;137(6):751-762.
 269. Moore CG, Stein A, Fathi AT, Pullarkat V. Treatment of Relapsed/Refractory AML- Novel Treatment Options Including Immunotherapy. *Am J Hematol*. 2025 Mar;100 Suppl 2:23-37.
 270. Subklewe M, Bücklein V, Sallman D, Daver N. Novel immunotherapies in the treatment of AML: is there hope? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2023 Dec 8;2023(1):691-701.
- LSD1:
271. Berger SL. The complex language of chromatin regulation during transcription. *Nature*. 2007 May 24;447(7143):407-12.
 272. J, Forcet C, Zhang L, Tribollet V, Barenton B, Boudra R, Cerutti C, Billas IM, Sérandour AA, Carroll JS, Beaudoin C, Vanacker JM. ERR α induces H3K9 demethylation by LSD1 to promote cell invasion. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017 Apr 11;114(15):3909-3914.
 273. Shi Y, Lan F, Matson C, Mulligan P, Whetstine JR, Cole PA, Casero RA, Shi Y. Histone demethylation mediated by the nuclear amine oxidase homolog LSD1. *Cell*. 2004 Dec 29;119(7):941-53.
 274. Foster CT, Dovey OM, Lezina L, Luo JL, Gant TW, Barlev N, Bradley A, Cowley SM. Lysine-specific demethylase 1 regulates the embryonic transcriptome and CoREST stability. *Mol Cell Biol*. 2010 Oct;30(20):4851-63.
 275. Lee MG, Wynder C, Cooch N, Shiekhata R. An essential role for CoREST in nucleosomal histone 3 lysine 4 demethylation. *Nature*. 2005 Sep 15;437(7057):432-5.
 276. Maiques-Diaz A, Spencer GJ, Lynch JT, Ciceri F, Williams EL, Amaral FMR, Wiseman DH, Harris WJ, Li Y, Sahoo S, Hitchin JR, Mould DP, Fairweather EE, Waszkowycz B, Jordan AM, Smith DL, Somerville TCP. Enhancer Activation by Pharmacologic Displacement of LSD1 from GFI1 Induces Differentiation in Acute Myeloid Leukemia. *Cell Rep*. 2018 Mar 27;22(13):3641-3659.
 277. Thambyrajah R, Mazan M, Patel R, Moignard V, Stefanska M, Marinopoulou E, Li Y, Lancrin C, Clapes T, Möröy T, Robin C, Miller C, Cowley S, Göttgens B, Kouskoff V, Lacaud G. GFI1 proteins orchestrate the emergence of haematopoietic stem cells through recruitment of LSD1. *Nat Cell Biol*. 2016 Jan;18(1):21-32.
 278. Magliulo D, Bernardi R, Messina S. Lysine-Specific Demethylase 1A as a Promising Target in Acute Myeloid Leukemia. *Front Oncol*. 2018 Jul 19; 8:255

279. Sun G, Alzayady K, Stewart R, Ye P, Yang S, Li W, Shi Y. Histone demethylase LSD1 regulates neural stem cell proliferation. *Mol Cell Biol*. 2010 Apr;30(8):1997-2005.
280. Adamo A, Sesé B, Boue S, Castaño J, Paramonov I, Barrero MJ, Izpisua Belmonte JC. LSD1 regulates the balance between self-renewal and differentiation in human embryonic stem cells. *Nat Cell Biol*. 2011 Jun;13(6):652-9.
281. Schmidt DM, McCafferty DG. trans-2-Phenylcyclopropylamine is a mechanism-based inactivator of the histone demethylase LSD1. *Biochemistry*. 2007 Apr 10;46(14):4408-16.
282. Mohammad HP, Kruger RG. Antitumor activity of LSD1 inhibitors in lung cancer. *Mol Cell Oncol*. 2016 Jan 6;3(2): e1117700.
283. Noce B, Di Bello E, Fioravanti R, Mai A. LSD1 inhibitors for cancer treatment: Focus on multi-target agents and compounds in clinical trials. *Front Pharmacol*. 2023 Feb 2; 14:1120911.
284. Zheng YC, Ma J, Wang Z, Li J, Jiang B, Zhou W, Shi X, Wang X, Zhao W, Liu HM. A Systematic Review of Histone Lysine-Specific Demethylase 1 and Its Inhibitors. *Med Res Rev*. 2015 Sep;35(5):1032-71.
285. Mould DP, McGonagle AE, Wiseman DH, Williams EL, Jordan AM. Reversible inhibitors of LSD1 as therapeutic agents in acute myeloid leukemia: clinical significance and progress to date. *Med. Res. Rev*. 35(3), 586–618 (2015).
286. Harris WJ, Huang X, Lynch JT et al. The histone demethylase KDM1A sustains the oncogenic potential of MLL-AF9 leukemia stem cells. *Cancer Cell* 21(4), 473–487 (2012).
287. Wang J, Lu F, Ren Q, Sun H, Xu Z, Lan R, Liu Y, Ward D, Quan J, Ye T, Zhang H. Novel histone demethylase LSD1 inhibitors selectively target cancer cells with pluripotent stem cell properties. *Cancer Res*. 2011 Dec 1;71(23):7238-49.
288. Harris WJ, Huang X, Lynch JT, Spencer GJ, Hitchin JR, Li Y, Ciceri F, Blaser JG, Greystoke BF, Jordan AM, Miller CJ, Ogilvie DJ, Somerville TC. The histone demethylase KDM1A sustains the oncogenic potential of MLL-AF9 leukemia stem cells. *Cancer Cell*. 2012 Apr 17;21(4):473-87
289. Singh MM, Johnson B, Venkatarayan A, Flores ER, Zhang J, Su X, Barton M, Lang F, Chandra J. Preclinical activity of combined HDAC and KDM1A inhibition in glioblastoma. *Neuro Oncol*. 2015 Nov;17(11):1463-73.
290. Bauer TM, Besse B, Martinez-Marti A, Trigo JM, Moreno V, Garrido P, Ferron-Brady G, Wu Y, Park J, Collingwood T, Kruger RG, Mohammad HP, Ballas MS, Dhar A, Govindan R. Phase I, Open-Label, Dose-Escalation Study of the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of GSK2879552 in Relapsed/Refractory SCLC. *J Thorac Oncol*. 2019 Oct;14(10):1828-1838.
- Mohammad HP, Smitheman KN, Kamat CD, Soong D, Federowicz KE, Van Aller GS, Schneck JL, Carson JD, Liu Y, Butticello M, Bonnette WG, Gorman SA, Degenhardt Y, Bai Y, McCabe MT, Pappalardi MB, Kaspavec J, Tian X, McNulty KC, Rouse M, McDevitt P, Ho T, Crouthamel M, Hart TK, Concha NO, McHugh CF, Miller WH, Dhanak D, Tummino PJ, Carpenter CL, Johnson NW, Hann CL, Kruger RG. A DNA Hypomethylation Signature Predicts Antitumor Activity of LSD1 Inhibitors in SCLC. *Cancer Cell*. 2015 Jul 13;28(1):57-69.
291. Hiatt JB, Sandborg H, Garrison SM, Arnold HU, Liao SY, Norton JP, Friesen TJ, Wu F, Sutherland KD, Rienhoff HY, Martins R, Houghton AM, Srivastava S, MacPherson D. Inhibition of LSD1 with Bomedemstat Sensitizes Small Cell Lung Cancer to Immune Checkpoint Blockade and T-Cell Killing. *Clin Cancer Res*. 2022 Oct 14;28(20):4551-4564.

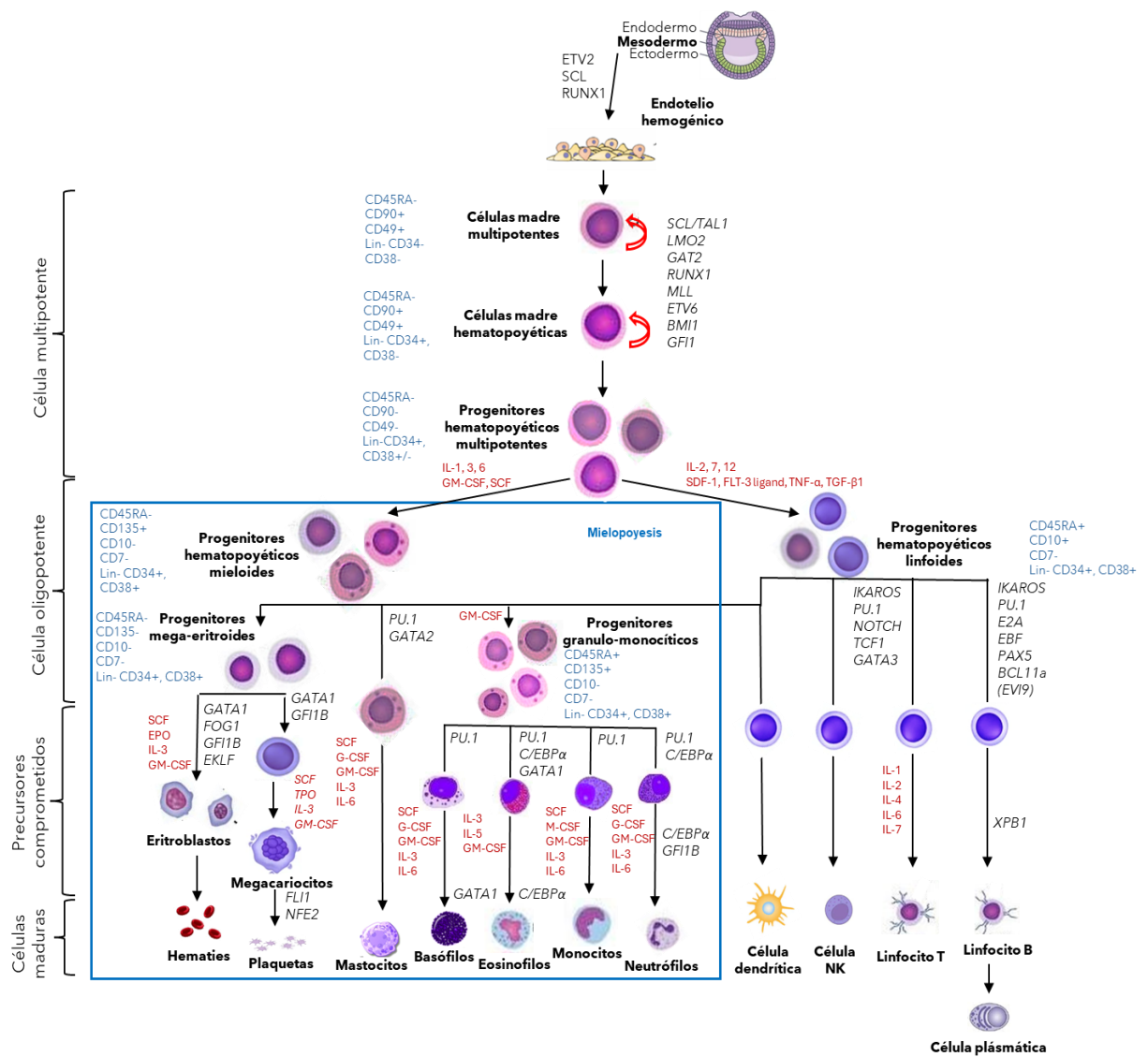
292. Cuyàs E, Gumuzio J, Verdura S, Brunet J, Bosch-Barrera J, Martin-Castillo B, Alarcón T, Encinar JA, Martín ÁG, Menendez JA. The LSD1 inhibitor iadademstat (ORY-1001) targets SOX2-driven breast cancer stem cells: a potential epigenetic therapy in luminal-B and HER2-positive breast cancer subtypes. *Aging (Albany NY)*. 2020 Mar 18;12(6):4794-4814
293. Kumaraswamy A, Duan Z, Flores D, Zhang C, Sehwat A, Hu YM, Swaim OA, Rodansky E, Storck WK, Kuleape JA, Bedi K, Mannan R, Wang XM, Udager A, Ravikumar V, Bankhead A 3rd, Coleman I, Lee JK, Morrissey C, Nelson PS, Chinnaiyan AM, Rao A, Xia Z, Yates JA, Alumkal JJ. LSD1 promotes prostate cancer reprogramming by repressing TP53 signaling independently of its demethylase function. *JCI Insight*. 2023 Aug 8;8(15): e167440.
294. Li M, Liu M, Han W, Wang Z, Han D, Patalano S, Macoska JA, Balk SP, He HH, Corey E, Gao S, Cai C. LSD1 Inhibition Disrupts Super-Enhancer-Driven Oncogenic Transcriptional Programs in Castration-Resistant Prostate Cancer. *Cancer Res*. 2023 May 15;83(10):1684-1698.
295. Casey MJ, Call AM, Thorpe AV, Jette CA, Engel ME, Stewart RA. The scaffolding function of LSD1/KDM1A reinforces a negative feedback loop to repress stem cell gene expression during primitive hematopoiesis. *iScience*. 2022 Dec 5;26(1):105737.
296. Kim D, Kim KI, Baek SH. Roles of lysine-specific demethylase 1 (LSD1) in homeostasis and diseases. *J Biomed Sci*. 2021 Jun 4;28(1):41.
297. McGrath JP, Williamson KE, Balasubramanian S, Odate S, Arora S, Hatton C, Edwards TM, O'Brien T, Magnuson S, Stokoe D, Daniels DL, Bryant BM, Trojer P. Pharmacological Inhibition of the Histone Lysine Demethylase KDM1A Suppresses the Growth of Multiple Acute Myeloid Leukemia Subtypes. *Cancer Res*. 2016 Apr 1;76(7):1975-88.
- Cui S, Lim KC, Shi L, Lee M, Jearawiriyapaisarn N, Myers G, Campbell A, Harro D, Iwase S, Trievel RC, Rivers A, DeSimone J, Lavelle D, Sauntharajah Y, Engel JD. The LSD1 inhibitor RN-1 induces fetal hemoglobin synthesis and reduces disease pathology in sickle cell mice. *Blood*. 2015 Jul 16;126(3):386-96.
298. Schenk T, Chen WC, Göllner S, Howell L, Jin L, Hebestreit K, Klein HU, Popescu AC, Burnett A, Mills K, Casero RA Jr, Marton L, Woster P, Minden MD, Dugas M, Wang JC, Dick JE, Müller-Tidow C, Petrie K, Zelent A. Inhibition of the LSD1 (KDM1A) demethylase reactivates the all-trans-retinoic acid differentiation pathway in acute myeloid leukemia. *Nat Med*. 2012 Mar 11;18(4):605-11.
299. Przespolewski A, Wang ES. Inhibitors of LSD1 as a potential therapy for acute myeloid leukemia. *Expert Opin Investig Drugs*. 2016 Jul;25(7):771-80.
300. Cusan M, Cai SF, Mohammad HP, Krivtsov A, Chramiec A, Loizou E, Witkin MD, Smitheman KN, Tenen DG, Ye M, Will B, Steidl U, Kruger RG, Levine RL, Rienhoff HY Jr, Koche RP, Armstrong SA. LSD1 inhibition exerts its antileukemic effect by recommissioning PU.1- and C/EBP α -dependent enhancers in AML. *Blood*. 2018 Apr 12;131(15):1730-1742.
301. Lynch JT, Harris WJ, Somervaille TC. LSD1 inhibition: a therapeutic strategy in cancer? *Expert Opin Ther Targets*. 2012 Dec;16(12):1239-49.
302. Feng Z, Yao Y, Zhou C, Chen F, Wu F, Wei L, Liu W, Dong S, Redell M, Mo Q, Song Y. Pharmacological inhibition of LSD1 for the treatment of MLL-rearranged leukemia. *J Hematol Oncol*. 2016 Mar 12; 9:24.
303. Fang J, Ying H, Mao T, Fang Y, Lu Y, Wang H, Zang I, Wang Z, Lin Y, Zhao M, Luo X, Wang Z, Zhang Y, Zhang C, Xiao W, Wang Y, Tan W, Chen Z, Lu C, Atadja P, Li E, Zhao K, Liu J, Gu J. Upregulation of CD11b and CD86 through LSD1 inhibition promotes myeloid differentiation and suppresses cell proliferation in human monocytic leukemia cells. *Oncotarget*. 2017 Jun 19;8(49):85085-85101.

304. Liu L, Souto J, Liao W, Jiang Y, Li Y, Nishinakamura R, Huang S, Rosengart T, Yang VW, Schuster M, Ma Y, Yang J. Histone lysine-specific demethylase 1 (LSD1) protein is involved in Sal-like protein 4 (SALL4)-mediated transcriptional repression in hematopoietic stem cells. *J Biol Chem.* 2013 Nov 29;288(48):34719-28
305. Yashar WM, Curtiss BM, Coleman DJ, VanCampen J, Kong G, Macaraeg J, Estabrook J, Demir E, Long N, Bottomly D, McWeeney SK, Tyner JW, Druker BJ, Maxson JE, Braun TP. Disruption of the MYC Superenhancer Complex by Dual Targeting of FLT3 and LSD1 in Acute Myeloid Leukemia. *Mol Cancer Res.* 2023 Jul 5;21(7):631-647
306. Cai SF, Chu SH, Goldberg AD, Parvin S, Koche RP, Glass JL, Stein EM, Tallman MS, Sen F, Famulare CA, Cusan M, Huang CH, Chen CW, Zou L, Cordner KB, DelGaudio NL, Durani V, Kini M, Rex M, Tian HS, Zuber J, Baslan T, Lowe SW, Rienhoff HY Jr, Letai A, Levine RL, Armstrong SA. Leukemia Cell of Origin Influences Apoptotic Priming and Sensitivity to LSD1 Inhibition. *Cancer Discov.* 2020 Oct;10(10):1500-1513.
307. Bao L, Zhu P, Mou Y, Song Y, Qin Y. Targeting LSD1 in tumor immunotherapy: rationale, challenges and potential. *Front Immunol.* 2023 Jul 7; 14:1214675.
308. Murray-Stewart T, Woster PM, Casero RA Jr. The re-expression of the epigenetically silenced e-cadherin gene by a polyamine analogue lysine-specific demethylase-1 (LSD1) inhibitor in human acute myeloid leukemia cell lines. *Amino Acids.* 2014 Mar;46(3):585-94. Fiskus W, Sharma S, Shah B, Portier BP, Devaraj SG, Liu K, et al. Highly effective combination of LSD1 (KDM1A) antagonist and pan-histone deacetylase inhibitor against human AML cells. *Leukemia* 2014; 28(11):2155-64.
309. Maes T, Mascaró C, Tirapu I, Estiarte A, Ciceri F, Lunardi S, Guibourt N, Perdonés A, Lufino MMP, Somervaille TCP, Wiseman DH, Duy C, Melnick A, Willekens C, Ortega A, Martinell M, Valls N, Kurz G, Fyfe M, Castro-Palomino JC, Buesa C. ORY-1001, a Potent and Selective Covalent KDM1A Inhibitor, for the Treatment of Acute Leukemia. *Cancer Cell.* 2018 Mar 12;33(3):495-511.
310. Bose P, Konopleva MY. ORY-1001: Overcoming the Differentiation Block in AML. *Cancer Cell.* 2018 Mar 12;33(3):342-343.
311. Mascaró C, Ortega A, Carceller E, Ruiz Rodriguez R, Ciceri F, Lunardi S, Yu L, Hilbert M, Maes T. Chemoprobe-based assays of histone lysine demethylase 1A target occupation enable in vivo pharmacokinetics and pharmacodynamics studies of KDM1A inhibitors. *J Biol Chem.* 2019 May 17;294(20):8311-8322.
312. Wang T, Zhang F, Sun F. ORY-1001, a KDM1A inhibitor, inhibits proliferation, and promotes apoptosis of triple negative breast cancer cells by inactivating androgen receptor. *Drug Dev Res.* 2022 Feb;83(1):208-216
313. Cuyàs E, Gumuzio J, Verdura S, Brunet J, Bosch-Barrera J, Martin-Castillo B, Alarcón T, Encinar JA, Martín ÁG, Menéndez JA. The LSD1 inhibitor iadademstat (ORY-1001) targets SOX2-driven breast cancer stem cells: a potential epigenetic therapy in luminal-B and HER2-positive breast cancer subtypes. *Aging (Albany NY).* 2020 Mar 18;12(6):4794-4814.
314. Yang H, Xiang Y, Tan T, Lei Y. [ORY-1001 inhibits glioblastoma cell growth by downregulating the Notch/HES1 pathway via suppressing lysine-specific demethylase 1 expression]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2024 Aug 20;44(8):1620-1630.
315. Noce B, Di Bello E, Fioravanti R, Mai A. LSD1 inhibitors for cancer treatment: Focus on multi-target agents and compounds in clinical trials. *Front Pharmacol.* 2023 Feb 2; 14:1120911.

10. SUPLEMENTOS

Suplementos (Supl.)

Figura Supl. 1. Modelo de hematopoyesis y señales del microambiente medular



Modificado de Hematopoiesis in mouse model. Hematology, R Hoffman et al. 7th edition (2018) ISBN 978-0-323-35762-3
En negro ejemplo de genes transcripción, en azul ejemplo de proteínas de expresión de membrana, en rojo ejemplo de citoquinas que median la diferenciación.

Tabla Supl. 1. Resumen de las mutaciones más relevantes en LMA

Mutación	Función del gen	Frecuencia	Efecto biológico	Efecto clínico	Referencia
Nucleofosmina 1 (NPM1) 5q35.1 (i 4pb exón 12) 40% se asocia a mut FLT3-ITD	Proteína nucleolar que regula el transporte nuclear-citoplasmático y la estabilidad de otras proteínas	~30 en riesgo citogenético intermedio	Exportación citoplasmática de la proteína, función anormal que contribuye a la proliferación clonal de células mieloides inmaduras	Pronóstico favorable en ausencia de mutaciones de FLT3 y de DNMT3A; NO aloTPH en RC1. Diana terapéutica en ensayos clínicos.	37-39
CEBPA 19q13.1	Factor de transcripción imprescindible en la mielopoiesis	~5%	Las mutaciones bialélicas afectan a la diferenciación granulocítica	Pronóstico favorable (mutaciones bialélicas o tipo bZIP en ausencia de mutaciones de pronóstico adverso. NO aloTPH en RC1.	40-45
RUNX1 21q22.3 Asociación, FAB-M0, cariotipo normal, +13, +21 y MLL-PTD, co-ocurre con mutaciones de ASXL1, SRSF2, SF3B1, IDH1 y EZH2; excluyente de NPM1 y CEBPA	Factor de transcripción en la hematopoiesis definitiva	5-20%	Generalmente generan una pérdida de función, afectando la diferenciación y proliferación	Mayor resistencia a quimioterapia y peor supervivencia, pronóstico adverso.	46-47
DNA Methyltransferase 3 Alpha (DNMT3A), (ubicuo, R882) 2p23 Asociación a FLT3 y NPM1A	Enzima responsable de la metilación del ADN, proliferación y diferenciación hematopoyética	~20% en riesgo citogenético intermedio	Mutaciones truncantes, con pérdida de función que generan hipometilación global y la disregulación de múltiples genes clave en la diferenciación y regulación de la proliferación	Mayor resistencia a tratamiento y menor supervivencia en algunas series (sobre todo en combinación con FLT3 en tratamiento intensivo)	48-51
TET2 No as. a mut. IDH	Codifica una enzima de demetilación del ADN	~15%	Altera la regulación génica favoreciendo la proliferación clonal	Peor pronóstico en LMA con mut NPM1 y ausencia mutFLT3	52-54
Iso citrate Dehydrogenase 1 y 2 (IDH1, residuo 132/IDH2, residuos 140 y 172) 2q33.3 y 15q26.1	Enzimas metabólicas que convierten isocitrato en α -cetoglutarato, implicado en la regulación epigenética y favoreciendo la estasis celular	7-10% 12-20%	Ganancia de función de IDH1/2 con acumulación de 2-hidroxiglutarato (2-HG); oncometabolito que inhibe enzimas dependientes de α -cetoglutarato y conduce a una hipermetilación del ADN y las histonas, bloqueando la diferenciación celular y promoviendo la proliferación clonal	Globalmente, sin impacto pronóstico claro demostrado. IDH R172 podría tener peor pronóstico. Diana terapéutica con beneficios demostrados en monoterapia y en combinación con azacitidina, ensayos clínicos en curso en combinación con quimioterapia intensiva.	55-58
KMT2A (MLL)-PTD (duplicación parcial en tándem) 11q23 Asociación con cariotipo normal y hasta en 90% con tris11	Proteína de unión al ADN que regula la expresión génica en hematopoiesis posiblemente mediante mecanismos epigenéticos	5-12%	Mecanismo de autorrenovación aberrante en las células leucémicas	Menor supervivencia libre de evento y de recaída, no claro si menor supervivencia global tras el trasplante alogénico. Diana terapéutica (inhibidores menina)	59-61
EZH2 7q36.1	Histona metiltransferasa, que interviene en la trimetilación del a H3K27, regulando la expresión génica	5%	La sobreexpresión de EZH2 favorece la proliferación de células inmaduras en la LMA	Mayor resistencia a la quimioterapia y peor supervivencia	62-64
ASXL1 20q11	Interviene en la remodelación de la cromatina, regulando la proliferación hematopoyética	8-17%	Regula la expresión de genes promoviendo la proliferación de células inmaduras	Peor pronóstico	65-67
TP53 17p13.1 (exón 4 y 8, más frecuente) Asociada frecuente a Cariotipo adverso	Codifica proteína supresora de tumores p53, que en respuesta a estrés celular activa mecanismos de apoptosis, senescencia y reparación de ADN	2-20%	Cancela la inducción de apoptosis de las células leucémicas facilitando su acúmulo y proliferación	Muy mal pronóstico por resistencia y pobre supervivencia libre de recaída y supervivencia global. No hay estándar de tratamiento.	68-71
WT1 11p13 Asociación a mutaciones de CEBPA, FLT3-ITD y PML-RAR α Excluyente de mutaciones en DNMT3A, TET2, ASXL1, IDH1/2 y Cariotipo complejo	Factor de transcripción que regula la apoptosis, proliferación y diferenciación de progenitores hematopoyéticos	9%	Disminución de la capacidad de unión al ADN de la proteína WT1, conlleva una división celular incontrolada de células indiferenciadas.	Significado pronóstico dudoso, aunque en la mayoría de estudios la hiperexpresión se asocia a peor pronóstico. WT1SNPs16754 peor pronóstico.	72-73
FLT-3 13q12 • Duplicación interna en tándem (ITD); frecuente • Mutación puntual en dominio tirosin-quinasa (TKD) Asociación con LPA y LMA t(6;9)	Receptor tirosin-quinasa; proliferación y supervivencia hematopoyesis (39)	~20-30% (ITD) en riesgo citogenético intermedio ~5-10% (TKD)	Activación constitutiva de FLT3 y consecuente activación continua de vías de señalización proliferativas como PI3K/AKT y RAS/MAPK	Peor pronóstico (independiente de otros factores en LMA riesgo intermedio). Mayor tasa de recaídas. Mutaciones TKD menor impacto, particularmente con inhibidores FLT3 (con NPM1 mut, pronóstico fav.). Diana terapéutica. No significado pronóstico en LPA ni t 6;9)	74-81
N-RAS/K-RAS 1(1p22-p32)/ 12p12.1 Asociación frecuente a inv(16)	Regula la proliferación celular mediante la vía de señalización MAPK y PI3K/AKT	10-15% (hasta 40% inv16)	Alteración de la actividad GTPase con disregulación de vía de señalización MAPK y PI3K/ AKT y proliferación incontrolada	Se ha relacionado con mayor resistencia a quimioterapia intensiva y no intensiva (inhibidores FLT3, BCL2, IDH) y peor supervivencia. Diana terapéutica (inhibidores RAS/MEK)	82-84
cKIT 4q11-q12 Asociación con LMA CBF α /8	Receptor de tirosinquinasa transmembrana, fundamental en la autorrenovación y diferenciación de la LSC	5% (más frecuente en LMA CBF)	Crecimiento anómalo y proliferación descontrolada	Se ha asociado a mayor tasa de recaídas, sobre todo en la LMA con t(8;21); podría soslayarse con gemtuzumab-ozogamicina	85-86
Mutaciones de splicing (U2AF1, SF3B1, SRSF2, ZRSR2; mutuamente excluyentes)	El spliceosoma está formado por 5 snRNPs y proteínas auxiliares que	5-10% (SMD previo 45-80%)	Favorecen la proliferación celular	Presentes en LMA evolucionada con un SMD; peor pronóstico	87-89
Mutaciones de cohesinas (STAG1, SMC1A, RAD21, SMC3, STAG2; mutuamente excluyentes) Asociación con mutaciones DNMT3A, NPM1, RUNX1, TET2, ASXL1 y STAG2 y SMC1, en varones	Complejo proteico que regula la segregación cromosómica en anafase durante la meiosis y la mitosis.	13%	Interfiere en el plegamiento del DNA y la correcta expresión génica (poco esclarecido)	Relacionadas con pronóstico desfavorable	90-91

Figura Supl. 2. Principales reguladores epigenéticos en la LMA

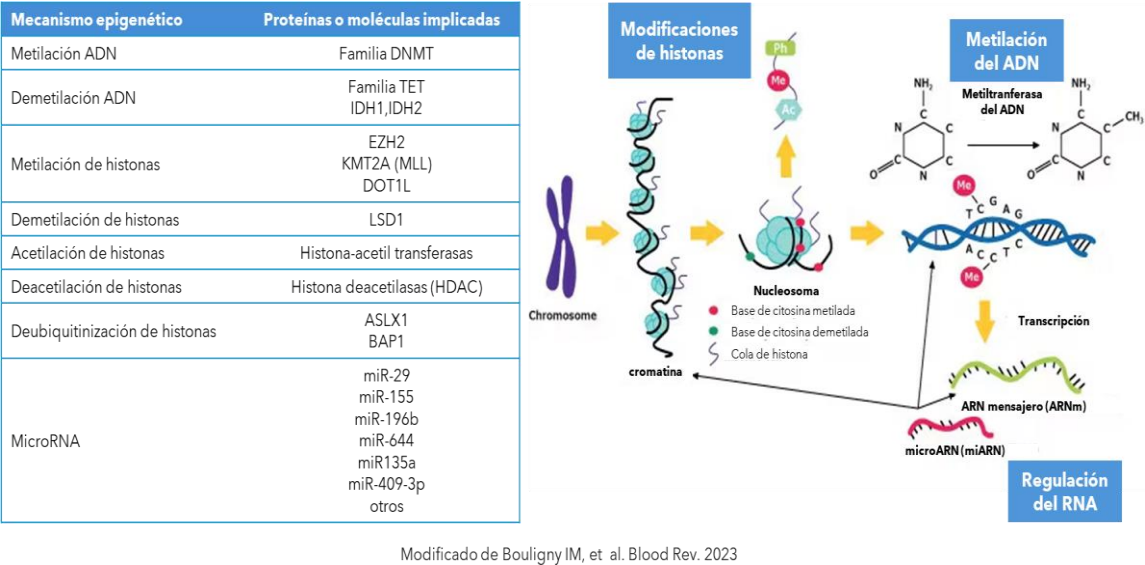
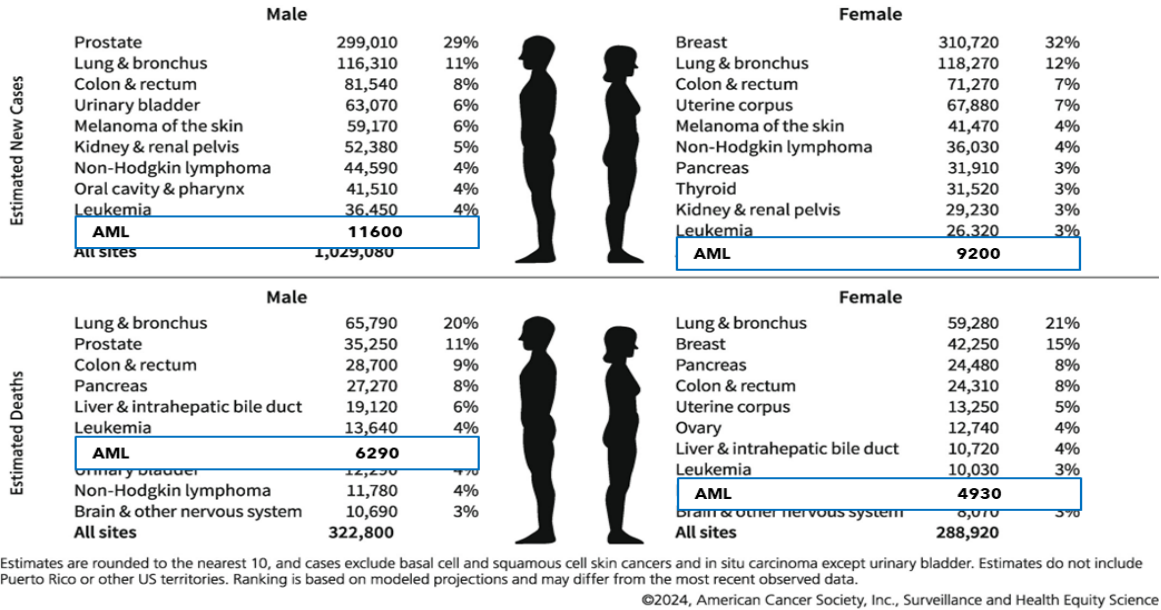


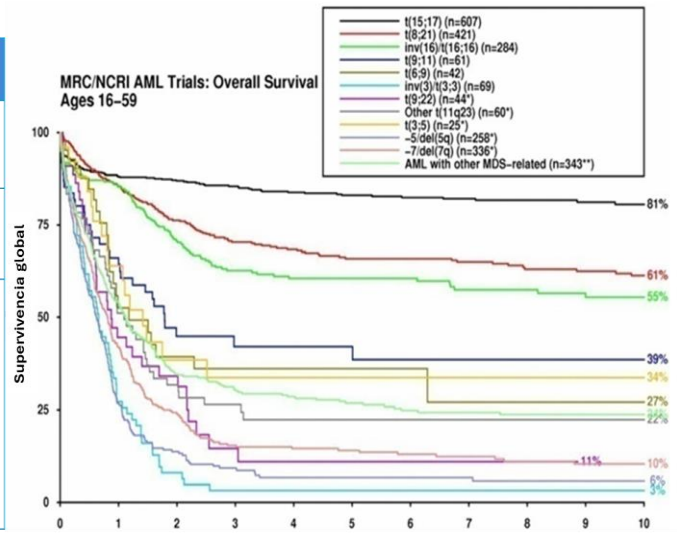
Figura Supl. 3. Incidencia y mortalidad de las leucemias agudas mieloblásticas



Modificado de CA A Cancer J Clinicians, Volume: 74, Issue: 1, Pages: 12-49, 2024

Tabla Supl. 2. Alteraciones citogenéticas con impacto pronóstico en la LMA

Riesgo citogenético	Alteración citogenética
Bueno	Inv(16)(p13q22) o t(16;16)(p13;q22), t(8;21)(q22;q22), t(15;17)(q22;q21)
Intermedio	Cariotipo normal, +8, t(9;11), otras no clasificadas en las otras dos categorías
Malo	Cariotipo complejo, cariotipo monosómico, -5, 5q-, add(5q), -7, 7q-, add(7q), inv(3), t(3;3), abn(3q) [excluyendo t(3;5)(q21-25;q31-35)], t(6;9)(p26;q34), t(9;22)(q34;q11), t(6;11)(q27;q23), t(10;11)(p11-13;q23), t(11q23) [excluyendo t(9;11)(p21-22;q23) y t(11;19)(q23;p13)], -17, abn(17p)



Modificado de Grimwade D et al. Blood. 2010

Figura Supl. 4. Principales aprobaciones recientes en el tratamiento de la LMA

