

# Implementación de células madre en leucemia mieloide aguda: Perspectivas epigenéticas y genéticas en la terapia.

## Stem cell implementation in acute myeloid leukemia: Epigenetic and genetic perspectives in therap.

Alejandro Gallego-Duque<sup>1,a</sup>.

1. Estudiante de Medicina.

a. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia).

### CORRESPONDENCIA

Alejandro Gallego Duque

ORCID ID <https://orcid.org/0009-0009-9487-5177>

Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia).

E-mail: [alejandro.gallegod@upb.edu.co](mailto:alejandro.gallegod@upb.edu.co)

### CONFLICTO DE INTERESES

El autor del artículo hace constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 09 de julio de 2025.

ACEPTADO: 15 de enero de 2026.

### RESUMEN

**Introducción:** Las células madre hematopoyéticas (CMH) son fundamentales en la regeneración tisular y en la modulación del sistema inmunitario, al diferenciarse en diversos tipos celulares en la médula ósea. Los metabolitos celulares influyen en alteraciones epigenéticas que determinan el destino de las CMH. La leucemia mieloide aguda (LMA) es una enfermedad caracterizada por la proliferación anormal de células mieloides, que se desarrolla a partir de CMH transformadas. Las mutaciones genéticas recurrentes asociadas a la LMA pueden acumularse en células progenitoras sin causar enfermedad, fenómeno conocido como hematopoyesis clonal de potencial indeterminado (HCPI). La introducción de tecnologías como la secuenciación de nueva generación ha revolucionado el manejo de la LMA, con avances en terapias de inducción, post-remisión y otras aún en investigación. El objetivo de este artículo es realizar una revisión que brinde una actualización al personal médico sobre el tratamiento de la LMA, enfocado en el trasplante de CMH. **Metodología:** Se realizó una búsqueda de la literatura en la plataforma PubMed para recolectar información actualizada y confiable sobre el trasplante de células madre como tratamiento en la LMA y otros factores implicados. Inicialmente se revisaron 72 artículos; tras aplicar criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron 50. Se excluyeron aquellos no disponibles en español o inglés. Se incluyeron principalmente estudios originales y, en menor medida, artículos de revisión, publicados recientemente y de procedencia global. **Conclusión:** El tratamiento con CMH en la LMA ha sido fundamental para brindar atención individualizada a los pacientes. Se reconoce cada vez más el papel de estas células no solo en el cáncer, sino también en otras enfermedades. Además del trasplante, el abordaje terapéutico considera factores epigenéticos, genéticos y ambientales del paciente.

**Palabras clave:** Leucemia mieloide, trasplante de células madre, células madre germinales adultas, epigenómica, hematopoyesis clonal.

### ABSTRACT

**Introduction:** Hematopoietic stem cells (HSCs) are fundamental in tissue regeneration and in the modulation of the immune system, as they differentiate into various cell types in the bone marrow. Cellular metabolites influence epigenetic alterations that determine the fate of HSCs. Acute myeloid leukemia (AML) is a disease characterized by the abnormal proliferation of myeloid cells, which develops from transformed HSCs. Recurrent genetic mutations associated with AML may accumulate in progenitor cells without causing disease, a phenomenon known as clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP). The introduction of technologies such as next-generation sequencing has revolutionized the management of AML, with advances in induction, post-remission therapies, and others still under investigation. The objective of this article is to conduct a review that provides an update for medical personnel on the treatment of AML, focused on HSC transplantation. **Methodology:** A literature search was conducted on the PubMed platform to collect updated and reliable information on stem cell transplantation as a treatment for AML and other related factors. Initially, 72 articles were reviewed; after applying inclusion and exclusion criteria, 50 were selected. Articles not available in Spanish or English were excluded. Primarily original research studies were included and, to a lesser extent, review articles, published in recent years and of global origin. **Conclusion:** Treatment with HSCs in AML has been fundamental in providing individualized care to patients. The role of these cells is increasingly recognized not only in cancer, but also in other diseases. In addition to transplantation, the therapeutic approach considers epigenetic, genetic, and environmental factors of the patient.

**Key words:** Leukemia myeloid, stem cell transplantation, adult germline stem cells, epigenomics, clonal hematopoiesis.

Gallego-Duque A. Implementación de células madre en leucemia mieloide aguda: Perspectivas epigenéticas y genéticas en la terapia. *Salutem Scientia Spiritus* 2026; 12(1):47-52.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución - No comercial - Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

## INTRODUCCIÓN

Por muchos años, las células madre hematopoyéticas (CMH) han sido objeto de estudio por su papel en la regeneración tisular y por los mecanismos que intervienen en este proceso.<sup>1-3</sup> Las CMH se caracterizan por diferenciarse en diversos tipos celulares y, de este modo, modular el sistema inmunitario, formando el nicho de la médula ósea, que no es más que el microambiente en el que estas células se mantienen en un estado de reposo hasta que un estímulo provoca su diferenciación y migración hacia las diferentes líneas celulares.<sup>4-7</sup> Se ha demostrado que los metabolitos celulares influyen directamente en las alteraciones epigenéticas, al igual que los factores ambientales, los hábitos alimentarios y las enfermedades hematológicas; por lo tanto, estos dictan el destino de las células madre en la médula ósea.<sup>1</sup> Así, la interacción metabólica y epigenética cumple un papel determinante en la regulación de las células madre hematopoyéticas.<sup>4-7</sup>

La leucemia mieloide aguda (LMA) es una enfermedad heterogénea que presenta un complejo panorama molecular, caracterizado por una proliferación y diferenciación mieloides anormales en la médula ósea. La LMA es un proceso clonal que se desarrolla a partir de una CMH transformada, lo que da lugar a una proliferación clonal que se produce en individuos sanos y precede al desarrollo de la leucemia. Las mutaciones genéticas recurrentes relacionadas con la LMA pueden acumularse en las células progenitoras hematopoyéticas de individuos sanos, dando lugar a un crecimiento clonal sin desarrollo de leucemia, a lo que se denomina hematopoyesis clonal de potencial indeterminado (HCPI).<sup>8-10</sup>

La década pasada supuso una revolución en el abordaje de la leucemia mieloide aguda con la llegada de tratamientos apoyados en la secuenciación de nueva generación, lo que ha permitido descubrir nuevas mutaciones y comprender con mayor profundidad la biología de la LMA.<sup>11-14</sup> Actualmente, se conocen actualizaciones en tratamientos y terapias de combinación; entre ellas se encuentran las terapias de inducción, la terapia posremisión, la terapia no intensiva para pacientes con diagnóstico reciente, la LMA recidivante y refractaria (R/R), así como otras terapias que aún se encuentran en investigación y que serán abordadas a lo largo de este artículo.<sup>15-17</sup>

## INTERACCIÓN DE LOS FACTORES GENÉTICOS, EPIGENÉTICOS Y METABÓLICOS EN CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS EN LA LMA

En los últimos años se ha puesto de manifiesto que los metabolitos celulares no solo son consecuencia del estado celular, sino que también desempeñan un papel activo en la regulación de su destino.<sup>1-3</sup> Los metabolitos pueden actuar como cofactores de enzimas epigenéticas y regular así la función de las CMH y el desarrollo de la LMA.<sup>1-3</sup>

Sin embargo, se desconoce si las células madre pueden amortiguar pequeñas o grandes perturbaciones ambientales que afectan al metabolismo, por lo que las modificaciones epigenéticas globales deben mantenerse de forma estable ante pequeñas fluctuaciones metabólicas que, en última instancia, también pueden alterar la accesibilidad de la cromatina.<sup>4-7</sup> Curiosamente, en otros tipos celulares, la cromatina puede actuar como reservorio de metabolitos en respuesta a un excedente metabólico o como suplemento celular cuando sea necesario.<sup>4-7</sup> No obstante, las grandes fluctuaciones metabólicas pueden dar lugar a la hiperactivación de loci génicos que generalmente se mantienen como heterocromatina, incluyendo repeticiones satélite y retrotransposones lineales, y, por lo tanto, conducir a disfunciones celulares.<sup>1</sup> Sería de gran interés abordar si la cromatina puede actuar como reserva metabólica en las CMH en condiciones de estrés, como el envejecimiento y el desarrollo de la leucemia.<sup>2,3</sup>

Otra conducta intrigante, que aún sigue sin respuesta, es cómo regulan las CMH la disponibilidad de metabolitos locales.<sup>18-21</sup> Para participar en la modificación de la cromatina, los sustratos epigenéticos deben estar disponibles o suministrarse en concentraciones suficientes en el núcleo; sin embargo, muchos acil-CoA se producen en las mitocondrias y no pueden atravesar directamente las membranas mitocondriales.<sup>18-21</sup> No obstante, cabe resaltar que los mecanismos de generación y transporte de acil-CoA al compartimento nucleocitoplasmático han sido muy poco investigados, especialmente en el contexto de las CMH.<sup>19,20</sup> Cabe destacar que cada vez existen más evidencias de que las enzimas metabólicas pueden reclutarse en la cromatina y de que los sustratos metabólicos para la acetilación epigenética pueden transportarse a esta.<sup>22-24</sup> Así pues, la generación de los llamados “microdominios nucleares” puede contribuir, en general, al control preciso de la expresión génica.<sup>25-30</sup> Resulta tentador especular sobre la posibilidad de que la formación de condensados nucleares por separación de fases líquido-líquido desempeñe un papel importante en los mecanismos de control metabo-epigenético que regulan la función de las CMH.<sup>25-30</sup>

Los recientes avances tecnológicos acelerarán el desarrollo de la “metabolo-epigenética” en hematología.<sup>1</sup> Las nuevas tecnologías, como la metabolómica espacial y unicelular, se están explorando actualmente y ayudarán a caracterizar mejor la heterogeneidad hematopoyética y a comprender el papel de los metabolitos individuales en la regulación del destino de las células madre.<sup>1-3</sup> En la LMA, la modulación de la dieta se está convirtiendo en un enfoque terapéutico cada vez más popular y puede servir en futuros estudios para manipular las características epigenéticas celulares y mejorar la supervivencia de los pacientes.<sup>31-35</sup> Además, la propuesta innovadora actual de la inhibición farmacológica de moduladores epigenéticos y proteínas metabólicas para tratar la LMA sigue mostrando respuestas terapéuticas prometedoras para la terapia personalizada del cáncer.<sup>2,3</sup>

### ESCAPE INMUNOLÓGICO EN LA TERAPIA DE LMA

La recaída de la LMA después del trasplante de CMH sigue siendo, en la actualidad, un problema desafiante.<sup>36-38</sup> Se espera que se estudien y se identifiquen con rapidez los mecanismos de escape inmunológico responsables de la recaída de la LMA en cada paciente y, asimismo, que se desarrollen estrategias de tratamiento específicas basadas en la fisiopatología de la LMA.<sup>39,40</sup> Todo esto es de vital importancia, ya que algunos de estos mecanismos de escape inmunológico, como la regulación negativa de HLA y el incremento de mecanismos de control inmunitario, suelen aparecer de forma mutuamente excluyente.<sup>38-40</sup>

Por el momento, la aplicación clínica de opciones específicas de tratamiento aún se encuentra en desarrollo y todavía no ha comenzado su implementación en la práctica clínica.<sup>41</sup> Sin embargo, una amplia variedad de mecanismos identificados puede ofrecer oportunidades atractivas para intervenciones específicas en el tratamiento de la LMA.<sup>42</sup> En una investigación reciente, se resalta el papel que desempeñan los inhibidores de la proteína MDM2, los cuales podrían constituir una nueva estrategia efectiva para aumentar la expresión de HLA II (dependiente de p53) y para la aplicación sistémica de citoquinas como terapia.<sup>44</sup> No obstante, en este último caso, la evidencia clínica disponible sigue siendo muy limitada.<sup>44</sup> La coadministración de IL-15 (interleucina 15) y los resultados clínicos obtenidos a partir de las células efectoras inmunes han revelado datos contradictorios.<sup>36</sup> Por lo tanto, aunque estos enfoques resultan prometedores, aún se requieren más estudios y un mayor afianzamiento conceptual para lograr un uso clínico exitoso.<sup>31</sup>

Un enfoque que se encuentra más próximo a la evaluación clínica es la aplicación sistémica de bicarbonato de sodio para la reprogramación metabólica de las células T alogénicas, las cuales han demostrado viabilidad en humanos y pueden tener el potencial de reforzar el efecto de injerto contra leucemia (GvL), al contrarrestar la inhibición metabólica y funcional mediada por las células T alogénicas en la LMA.<sup>36-40</sup> En este sentido, se está ante una era de crecimiento exponencial del conocimiento en torno a la comprensión de los mecanismos de escape inmunitario que permiten que los blastos mieloides cumplan un papel fundamental en el control alogénico tras el trasplante alogénico de CMH.<sup>36-40</sup> La investigación clínica continuará avanzando en el estudio de otros mecanismos de evasión y, asimismo, en la forma en que estos pueden interactuar tanto con el entorno del paciente como con factores genéticos, ofreciendo así un tratamiento racional e individualizado para los pacientes con LMA.<sup>36-38</sup>

### OTRAS TERAPIAS AVALADAS PARA LA LMA

La quimioterapia se considera, hoy en día, el tratamiento de primera línea para la LMA.<sup>15-17</sup> Un paciente puede ser conside-

rado apto para quimioterapia intensiva de acuerdo con la edad en la que se encuentre (temprana) y la ausencia de comorbilidades mayores.<sup>16</sup> Actualmente, se considera a los pacientes mayores de 75 años como una contraindicación relativa para someterse a quimioterapia intensiva, al igual que a aquellas personas que presentan otros criterios, como una función hepática, renal, cardíaca o pulmonar deficiente (criterios avalados por la Administración de Alimentos y Medicamentos).<sup>11-14</sup>

También existen otras terapias que se denominan terapias de inducción, dentro de las cuales se encuentran:

- Gemtuzumab ozogamicina (GO): Es un anticuerpo monoclonal CD33 conjugado con caliqueamicina, el cual ha evidenciado un mayor porcentaje de supervivencia en la LMA. Se ha observado que la adición de GO a la quimioterapia de inducción en pacientes con riesgo bajo o intermedio resulta beneficiosa, principalmente en pacientes con ND-LMA (diagnóstico reciente de LMA).<sup>15-17</sup>
- Inhibidores de FLT3: La midostaurina, un inhibidor de FLT3 de primera generación, ha demostrado una mayor supervivencia en pacientes entre 18 y 59 años con LMA y mutación en el gen FLT3.<sup>46-50</sup>
- CPX-351: Es una formulación liposomal de daunorrubicina y citarabina, aprobada para el tratamiento de t-LMA o LMA-MRC.<sup>15</sup> La mortalidad de los pacientes tratados con este esquema es baja, y el beneficio en la supervivencia es alto, a pesar de la prolongación en la recuperación de neutrófilos y plaquetas absolutas asociada a este tratamiento.<sup>17</sup>
- Terapias de combinación con venetoclax: El venetoclax es un mimético BH3 que inhibe selectivamente la proteína antiapoptótica BCL2 e induce apoptosis en las células con LMA. Fue aprobado en combinación con HMA o LDAC para pacientes no aptos para quimioterapia intensiva con ND-LMA mayores de 75 años.<sup>46-50</sup> El uso de esta terapia para el tratamiento de la LMA continúa en estudio; por lo tanto, hasta contar con un seguimiento más prolongado y ensayos controlados, su evaluación se limita actualmente al contexto de ensayos clínicos.<sup>15-17</sup>
- Inhibidores de IDH: Las mutaciones en la isocitrato deshidrogenasa (IDH) ocurren en el 15%-20% de los pacientes con LMA.<sup>16</sup>

Estas mutaciones dan como resultado la formación del producto neomórfico R-2-hidroxiglutarato, el cual conduce a alteraciones epigenéticas y a una diferenciación hematopoyética deteriorada.<sup>16</sup>

Actualmente, existe una sólida evidencia de que las células madre del cáncer y las propiedades que conservan son clínicamente relevantes, especialmente en la LMA.<sup>46-50</sup> Se ha puesto de manifiesto que, para superar la resistencia a la terapia en la LMA, no solo se requiere la erradicación de las células tumorales, sino

también la identificación y el direccionamiento eficiente de las células resistentes a la terapia, incluidas las LSC (leukemic stem cells).<sup>48</sup> La presencia de LSC genéticamente diversas en el momento del diagnóstico pone de relieve una importante limitación de las terapias, ya que la identificación de patrones específicos de recaída en la LMA ha demostrado que estas requieren diferentes abordajes terapéuticos según su biología de células madre. Por ello, dada la resistencia a la quimioterapia por parte de las LSC, las estrategias específicas deben integrarse en los regímenes de primera línea para prevenir la recaída mediada por estas células.

Actualmente, el tratamiento dirigido a este objetivo se ha centrado en la combinación de venetoclax y azacitidina, utilizada principalmente en pacientes con recaída, recientemente diagnosticados de edad avanzada o con comorbilidades.<sup>25-30</sup> En general, cada vez se dispone de más herramientas para el desarrollo de enfoques específicos orientados al paciente que aborden las vulnerabilidades terapéuticas individuales. Una estrategia clave para prevenir la recurrencia de la LMA y mejorar los resultados clínicos en el futuro es la integración de agentes dirigidos contra las LSC en los tratamientos de primera línea, lo que puede conducir a una disminución de la frecuencia de recaída y a un aumento en las tasas de recuperación y curación de los pacientes con LMA.<sup>46-50</sup>

## LIMITACIONES DEL TRATAMIENTO EN LATINOAMÉRICA

El trasplante de CMH se ha convertido en una opción crucial para el tratamiento de la LMA; sin embargo, existen ciertas limitaciones que interfieren en la implementación de esta terapia en América Latina, entre las cuales se incluyen:

- Costos y cobertura: Este tratamiento suele tener un alto costo, lo que restringe el acceso de la población debido a las limitaciones en la cobertura por parte del sistema de salud, las instituciones prestadoras de servicios de salud y los seguros médicos.<sup>11-14</sup>
- Disponibilidad de donantes: En esta región existe una escasez de donantes de médula ósea, lo cual reduce la probabilidad de encontrar un donante compatible.<sup>15-17</sup>
- Capacitación y personal médico: Este procedimiento requiere una formación altamente especializada, la cual es limitada, lo que afecta la capacidad de realizar estos procedimientos en los centros médicos.<sup>16</sup>
- Acceso a medicamentos: La disponibilidad y el acceso a medicamentos esenciales para el tratamiento de la LMA se ven reducidos debido a los altos costos y a la ubicación geográfica de la región.<sup>22-24</sup>
- Programas de prevención y detección temprana de la LMA: El déficit, o incluso la ausencia, de programas efectivos de prevención y detección temprana de la LMA puede conducir a diagnósticos tardíos, lo que reduce el éxito del trasplante.<sup>19</sup>

## CONCLUSIÓN

El tratamiento con CMH como terapia para la LMA ha tenido una gran relevancia al permitir ofrecer al paciente una atención individualizada y acorde con sus necesidades. Cada vez resulta más evidente e interesante el papel que desempeñan estas células, no solo en el tratamiento del cáncer, sino también en otras patologías de gran importancia. Sin embargo, este abordaje terapéutico no se limita únicamente al trasplante, sino que también involucra factores epigenéticos, genéticos y el entorno en el que el paciente se encuentra inmerso. Cada día, la medicina se orienta de manera más personalizada, considerando los múltiples factores que caracterizan a cada paciente, los cuales pueden ir desde mutaciones genéticas y resistencia a enzimas, medicamentos o tratamientos específicos, hasta la influencia del entorno externo. Por ello, en la actualidad, la medicina ya no se enfoca en la búsqueda de tratamientos generalizados, sino, por el contrario, en el desarrollo de estrategias terapéuticas orientadas a satisfacer las necesidades individuales de cada persona.

## REFERENCIAS

1. Zhang YW, Schönberger K, Cabezas-Wallscheid N. Bidirectional interplay between metabolism and epigenetics in hematopoietic stem cells and leukemia. *EMBO J.* 2023; 42(24):e112348. DOI: 10.15252/embj.2022112348.
2. Agathocleous M, Meacham CE, Burgess RJ, Piskounova E, Zhao Z, Crane GM, Cowin BL, Bruner E, Murphy MM, Chen W, Spangrude GJ, Hu Z, DeBerardinis RJ, Morrison SJ. Ascorbate regulates haematopoietic stem cell function and leukaemogenesis. *Nature.* 2017; 549(7673):476-481. DOI: 10.1038/nature23876
3. Aljoufi A, Zhang C, Ropa J, Chang W, Palam LR, Cooper S, *et al.* Physioxia-induced downregulation of Tet2 in hematopoietic stem cells contributes to enhanced self-renewal. *Blood.* 2022; 140(11):1263-1277. DOI: 10.1182/blood.2022015499.
4. Wu CH, Weng TF, Li JP, Wu KH. Biology and Therapeutic Properties of Mesenchymal Stem Cells in Leukemia. *Int J Mol Sci.* 2024; 25(5):2527. DOI: 10.3390/ijms25052527
5. Asada N, Takeishi S, Frenette PS. Complexity of bone marrow hematopoietic stem cell niche. *Int J Hematol.* 2017; 106(1):45-54. DOI: 10.1007/s12185-017-2262-9.
6. Wei Q, Frenette PS. Niches for Hematopoietic Stem Cells and Their Progeny. *Immunity.* 2018; 48(4):632-648. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.03.024
7. Tan L, Liu X, Dou H, Hou Y. Characteristics and regulation of mesenchymal stem cell plasticity by the microenvironment - specific factors involved in the regulation of MSC plasticity. *Genes Dis.* 2020; 9(2):296-309. DOI: 10.1016/j.gendis.2020.10.006.
8. Wachter F, Pikman Y. Pathophysiology of Acute Myeloid Leukemia. *Acta Haematol.* 2024; 147(2):229-246. DOI: 10.1159/000536152.
9. Estey E, Hasserjian RP, Döhner H. Distinguishing AML from MDS: a fixed blast percentage may no longer be optimal. *Blood.* 2022;

- 139(3):323-332. DOI: 10.1182/blood.2021011304.
10. Sano S, Oshima K, Wang Y, MacLauchlan S, Katanasaka Y, Sano M, *et al.* Tet2-Mediated Clonal Hematopoiesis Accelerates Heart Failure Through a Mechanism Involving the IL-1 $\beta$ /NLRP3 Inflammasome. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71(8):875-886. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.12.037.
  11. Mohty R, El Hamed R, Brissot E, Bazarbachi A, Mohty M. New drugs before, during, and after hematopoietic stem cell transplantation for patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica.* 2023; 108(2):321-341. DOI: 10.3324/haematol.2022.280798.
  12. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, *et al.* Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med.* 2017; 377(5):454-464. DOI: 10.1056/NEJMoa1614359.
  13. DiNardo CD, Schuh AC, Stein EM, Montesinos P, Wei AH, de Botton S, *et al.* Enasidenib plus azacitidine versus azacitidine alone in patients with newly diagnosed, mutant-IDH2 acute myeloid leukaemia (AG221-AML-005): a single-arm, phase 1b and randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22(11):1597-1608. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00494-0.
  14. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, *et al.* Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2020; 383(7):617-629. DOI: 10.1056/NEJMoa2012971.
  15. Shimony S, Stahl M, Stone RM. Acute myeloid leukemia: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2023; 98(3):502-526. DOI: 10.1002/ajh.26822.
  16. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2015; 373(12):1136-52. DOI: 10.1056/NEJMra1406184.
  17. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, Gaidzik VI, Paschka P, Roberts ND, *et al.* Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2016; 374(23):2209-2221. DOI: 10.1056/NEJMoa1516192.
  18. Rausch J, Ullrich E, Kühn MWM. Epigenetic targeting to enhance acute myeloid leukemia-directed immunotherapy. *Front Immunol.* 2023; 14:1269012. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1269012.
  19. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, *et al.* International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood.* 2022; 140(11):1200-1228. DOI: 10.1182/blood.2022015850.
  20. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, *et al.* 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. DOI: 10.1182/blood.2022016867.
  21. Röhlig C, Kramer M, Schliemann C, Mikesch JH, Steffen B, Krämer A, *et al.* Does time from diagnosis to treatment affect the prognosis of patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia? *Blood.* 2020; 136(7):823-830. DOI: 10.1182/blood.2019004583.
  22. Beneyto-Calabuig S, Merbach AK, Kniffka JA, Antes M, Szu-Tu C, Rohde C, *et al.* Clonally resolved single-cell multi-omics identifies routes of cellular differentiation in acute myeloid leukemia. *Cell Stem Cell.* 2023; 30(5):706-721.e8. DOI: 10.1016/j.stem.2023.04.001
  23. Velten L, Haas SF, Raffel S, Blaszkiewicz S, Islam S, Hennig BP, *et al.* Human haematopoietic stem cell lineage commitment is a continuous process. *Nat Cell Biol.* 2017; 19(4):271-281. DOI: 10.1038/ncb3493.
  24. Paul F, Arkin Y, Giladi A, Jaitin DA, Kenigsberg E, Keren-Shaul H, *et al.* Transcriptional Heterogeneity and Lineage Commitment in Myeloid Progenitors. *Cell.* 2015; 163(7):1663-77. DOI: 10.1016/j.cell.2015.11.013.
  25. Gottschlich A, Thomas M, Grünmeier R, Lesch S, Rohrbacher L, Igl V, *et al.* Single-cell transcriptomic atlas-guided development of CAR-T cells for the treatment of acute myeloid leukemia. *Nat Biotechnol.* 2023; 41(11):1618-1632. DOI: 10.1038/s41587-023-01684-0.
  26. June CH, Sadelain M. Chimeric Antigen Receptor Therapy. *N Engl J Med.* 2018; 379(1):64-73. DOI: 10.1056/NEJMra1706169.
  27. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, *et al.* Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med.* 2018; 378(5):439-48. DOI: 10.1056/NEJMoa1709866.
  28. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, *et al.* Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2019; 380(1):45-56. DOI: 10.1056/NEJMoa1804980.
  29. Raje N, Berdeja J, Lin Y, Siegel D, Jagannath S, Madduri D, *et al.* Anti-BCMA CAR T-Cell Therapy bb2121 in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2019;380(18):1726-1737. DOI: 10.1056/NEJMoa1817226.
  30. Lesch S, Benmebarek MR, Cadilha BL, Stoiber S, Subklewe M, Endres S, *et al.* Determinants of response and resistance to CAR T cell therapy. *Semin Cancer Biol.* 2020; 65:80-90. DOI: 10.1016/j.semcancer.2019.11.004.
  31. Han L, Dong L, Leung K, Zhao Z, Li Y, Gao L, *et al.* METTL16 drives leukemogenesis and leukemia stem cell self-renewal by reprogramming BCAA metabolism. *Cell Stem Cell.* 2023; 30(1):52-68.e13. DOI: 10.1016/j.stem.2022.12.006.
  32. Pollyea DA, Jordan CT. Therapeutic targeting of acute myeloid leukemia stem cells. *Blood.* 2017; 129(12):1627-35. DOI: 10.1182/blood-2016-10-696039.
  33. Martínez-Reyes I, Chandel NS. Cancer metabolism: looking forward. *Nat Rev Cancer.* 2021; 21(10):669-80. DOI: 10.1038/s41568-021-00378-6.
  34. Huang H, Weng H, Chen J. m6A Modification in Coding and Non-coding RNAs: Roles and Therapeutic Implications in Cancer. *Cancer Cell.* 2020; 37(3):270-288. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.02.004.
  35. Qing Y, Su R, Chen J. RNA modifications in hematopoietic malignancies: a new research frontier. *Blood.* 2021; 138(8):637-48. DOI: 10.1182/blood.2019004263.

36. Sauerer T, Velázquez GF, Schmid C. Relapse of acute myeloid leukemia after allogeneic stem cell transplantation: immune escape mechanisms and current implications for therapy. *Mol Cancer*. 2023; 22(1):180. DOI: 10.1186/s12943-023-01889-6.
37. D'Souza A, Fretham C, Lee SJ, Arora M, Brunner J, Chhabra S, *et al*. Current Use of and Trends in Hematopoietic Cell Transplantation in the United States. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020; 26(8):e177-e182. DOI: 10.1016/j.bbmt.2020.04.013.
38. Horowitz M, Schreiber H, Elder A, Heidenreich O, Vormoor J, Toffalori C, *et al*. Epidemiology and biology of relapse after stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2018; 53(11):1379-1389. DOI: 10.1038/s41409-018-0171-z.
39. Zeiser R, Vago L. Mechanisms of immune escape after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2019; 133(12):1290-7. DOI: 10.1182/blood-2018-10-846824.
40. Christopher MJ, Petti AA, Rettig MP, Miller CA, Chendamarai E, Duncavage EJ, *et al*. Immune Escape of Relapsed AML Cells after Allogeneic Transplantation. *N Engl J Med*. 2018; 379(24):2330-41. DOI: 10.1056/NEJMoa1808777.
41. Ueda T, Shiina S, Iriguchi S, Terakura S, Kawai Y, Kabai R, *et al*. Optimization of the proliferation and persistency of CAR T cells derived from human induced pluripotent stem cells. *Nat Biomed Eng*. 2023; 7(1):24-37. DOI: 10.1038/s41551-022-00969-0.
42. Kawai Y, Kawana-Tachikawa A, Kitayama S, Ueda T, Miki S, Watanabe A, *et al*. Generation of highly proliferative, rejuvenated cytotoxic T cell clones through pluripotency reprogramming for adoptive immunotherapy. *Mol Ther*. 2021; 29(10):3027-041. DOI: 10.1016/j.ymthe.2021.05.016.
43. Gambacorta V, Beretta S, Ciccimarra M, Zito L, Giannetti K, Andrisani A, *et al*. Integrated Multiomic Profiling Identifies the Epigenetic Regulator PRC2 as a Therapeutic Target to Counteract Leukemia Immune Escape and Relapse. *Cancer Discov*. 2022 12(6):1449-61. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-0980
44. Ho JNHG, Schmidt D, Lowinus T, Ryoo J, Dopfer EP, Gonzalo Núñez, *et al*. Targeting MDM2 enhances antileukemia immunity after allogeneic transplantation via MHC-II and TRAIL-R1/2 upregulation. *Blood*. 2022; 140(10):1167-1181. DOI: 10.1182/blood.2022016082.
45. Montel-Hagen A, Seet CS, Li S, Chick B, Zhu Y, Chang P *et al*. Organoid-Induced Differentiation of Conventional T Cells from Human Pluripotent Stem Cells. *Cell Stem Cell*. 2019; 24(3):376-89.e8. DOI: 10.1016/j.stem.2018.12.011.
46. Bhansali RS, Pratz KW, Lai C. Recent advances in targeted therapies in acute myeloid leukemia. *J Hematol Oncol*. 2023; 16(1):29. DOI: 10.1186/s13045-023-01424-6.
47. Trotman-Grant AC, Mohtashami M, De Sousa Casal J, Martinez EC, Lee D, Teichman S, Brauer PM, *et al*. DL4- $\mu$ beads induce T cell lineage differentiation from stem cells in a stromal cell-free system. *Nat Commun*. 2021; 12(1):5023. DOI: 10.1038/s41467-021-25245-8.
48. Frenz-Wiessner S, Fairley SD, Buser M, Goek I, Salewskij K, Jonsson G. Generation of complex bone marrow organoids from human induced pluripotent stem cells. *Nat Methods*. 2024; 21(5):868-81. DOI: 10.1038/s41592-024-02172-2.
49. Haas S, Trumpp A, Milsom MD. Causes and Consequences of Hematopoietic Stem Cell Heterogeneity. *Cell Stem Cell*. 2018; 22(5):627-38. DOI: 10.1016/j.stem.2018.04.003.
50. Pinho S, Marchand T, Yang E, Wei Q, Nerlov C, Frenette PS. Lineage-Biased Hematopoietic Stem Cells Are Regulated by Distinct Niches. *Dev Cell*. 2018; 44(5):634641.e4. DOI: 10.1016/j.devcel.2018.01.016