

JOANNA USZKO^{1,2,*} , MAŁGORZATA OPYDO¹ 

* Autor korespondencyjny /corresponding author: joanna.uszko@doctoral.uj.edu.pl;

¹ Pracownia Hematologii Eksperymentalnej, Instytut Zoologii i Badań Biomedycznych, Wydział Biologii, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie, ul. Gronostajowa 9, 30-387 Kraków, Polska

Laboratory of Experimental Hematology, Institute of Zoology and Biomedical Research, Faculty of Biology, Jagiellonian University, Kraków, Poland

² Szkoła Doktorska Nauk Ścisłych i Przyrodniczych, Wydział Biologii, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie
Doctoral School of Exact and Natural Sciences, Faculty of Biology, Jagiellonian University, Kraków, Poland

Nowa era w leczeniu ostrej białaczki szpikowej: cele molekularne i terapia szyta na miarę

A new era in acute myeloid leukemia treatment: molecular targets and tailor-made therapy

DOI: <http://dx.doi.org/10.12775/KOSMOS.2026.007>

Abstrakt

Ostra białaczka szpikowa (AML) to agresywny nowotwór układu krwiotwórczego, charakteryzujący się znaczną heterogennością klonalną i genetyczną, co wpływa na zróżnicowany przebieg kliniczny tej choroby oraz ograniczoną skuteczność terapii. W ostatnich latach nastąpił istotny postęp w zrozumieniu podłoża molekularnego AML, czego następstwem jest rozwój nowych strategii leczenia. Niniejszy artykuł przedstawia aktualny stan wiedzy dotyczący patogenezy AML, ze szczególnym uwzględnieniem kluczowych mutacji genów zaangażowanych w leukemogenezę, takich jak *FLT3*, *NPM1*, *IDH1/2*, *DNMT3A*, *CEBPA* oraz *TP53*. Omówione zostały również mechanizmy chemiooporności komórek białaczkowych związanych z nadekspresją anty-apoptotycznych białek z rodziny BCL-2. Praca koncentruje się na przeglądzie najnowszych strategii terapeutycznych, ukierunkowanych na cele molekularne charakterystyczne dla AML. Szczególny nacisk położono na mechanizmy działania nowych leków dopuszczonych do stosowania klinicznego w AML, takich jak midostauryna, inhibitory IDH1/2 oraz wenetoklaks, podkreślając rosnącą rolę terapii personalizowanej w poprawie wyników klinicznych pacjentów.

Słowa kluczowe: ostra białaczka szpikowa, terapia celowana, mutacje genetyczne, wenetoklaks, midostauryna

Abstrakt

Acute myeloid leukemia (AML) is a hematologic malignancy characterized by significant clonal and genetic heterogeneity, which contributes to the variable clinical course of the disease and the limited effectiveness of its treatment. In recent years, there has been a substantial progress in understanding the molecular basis of AML, leading to the development of new therapeutic strategies. This article presents the current state of knowledge regarding the pathogenesis of AML, with particular emphasis on key gene mutations involved in leukemogenesis, such as *FLT3*, *NPM1*, *IDH1/2*, *DNMT3A*, *CEBPA*, and *TP53*. Mechanisms of chemoresistance in leukemic cells associated with the overexpression of anti-apoptotic proteins from BCL-2 family were also discussed. Moreover, this paper reviews the latest strategies in AML targeted therapy, with focus on the mechanisms of action of new drugs approved for clinical use in the treatment of this disease, such as midostaurin, IDH1/2 inhibitors and venetoclax, highlighting the growing role of personalized therapy in improving patient clinical outcomes.

Keywords: acute myeloid leukemia, targeted therapy, genetic mutations, venetoclax, midostaurin

WSTĘP

Choroby nowotworowe należą obecnie do najpoważniejszych problemów zdrowia publicznego na całym świecie, a ich znaczenie społeczne i medyczne rośnie wraz ze wzrostem liczby zachorowań. Skala tego problemu znajduje odzwierciedlenie w danych epidemiologicznych. Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, z ang. *World Health Organization*) choroby nowotworowe odpowiadały w przybliżeniu za 10 milionów zgonów na całym świecie w 2020 roku, a obecne prognozy na kolejne lata wskazują na dalszy wzrost tej liczby (WHO, 2025a). W Polsce problem ten jest równie istotny, gdyż według Krajowego Rejestru Nowotworów w 2022 roku zarejestrowano ponad 180 tysięcy zachorowań na nowotwory złośliwe i prawie 100 tysięcy zgonów z ich powodu (Wojciechowska i in., 2024). Wśród tych schorzeń szczególną grupą są białaczki, które cechują się bardzo wysokim stopniem heterogenności i wymagają specyficznego podejścia diagnostyczno-terapeutycznego. Określenie „białaczki” odnosi się do nowotworów złośliwych układu krwiotwórczego, w których dochodzi do niekontrolowanej proliferacji nieprawidłowych i niedojrzałych komórek w szpiku kostnym (Davis i in., 2014). W komórkach tych zachodzą liczne zmiany nowotworowe na różnych etapach hematopoezy – procesu prowadzącego do powstania wszystkich elementów morfotycznych krwi – w wyniku czego tracą one

zdolność do prawidłowego różnicowania, dojrzewania i pełnienia swoich biologicznych funkcji. Nagromadzenie tych zmutowanych komórek prowadzi do zahamowania prawidłowej hematopoezy w szpiku kostnym, a w konsekwencji do niedoboru erytrocytów (krwinek czerwonych), trombocytów (płytek krwi) i leukocytów (krwinek białych) (Nemkov, 2019). Dodatkowo, w przebiegu białaczki nieprawidłowe komórki przechodzą do krwi i naciekają inne narządy, takie jak wątroba, śledziona, węzły chłonne, płuca, powodując ich dysfunkcję. Do innych, niespecyficznych objawów obserwowanych u pacjentów z białaczką, zalicza się między innymi utratę masy ciała, gorączkę oraz przewlekłe zmęczenie (Davis i in., 2014).

Dane pochodzące ze strony WHO wskazują, że na świecie w 2022 roku zanotowano ponad 400 tysięcy nowych przypadków białaczek i ponad 300 tysięcy zgonów z ich powodu (WHO, 2025b), co plasuje tę chorobę na 13 miejscu pod względem zachorowań i 10 miejscu pod względem śmiertelności wśród ogółu nowotworów złośliwych. Jednocześnie w Polsce, w 2022 roku białaczki były przyczyną ponad 5 tysięcy zachorowań i ponad 3,5 tysiąca zgonów w skali roku, przez co stanowią one jedno z głównych rozpoznań w hematologii (WHO, 2025c). Białaczki klasyfikuje się tradycyjnie na cztery zasadnicze podtypy, wynikające zarówno z dynamiki przebiegu choroby (ostra lub przewlekła), jak i z linii komórkowej hematopoezy (limfoidalna lub mieloidalna), w której doszło do transformacji nowotworowej. Na tej podstawie można wy-

różnić ostrą białaczkę szpikową, ostrą białaczkę limfoblastyczną, przewlekłą białaczkę szpikową oraz przewlekłą białaczkę limfocytową. Spośród tych rodzajów białaczek, jedna wyróżnia się szczególnie, ze względu na swoją agresywność, niekorzystne rokowanie i trudność w leczeniu. Jest to ostra białaczka szpikowa (AML, z ang. *Acute Myeloid Leukemia*) (De Kouchkovsky i Abdul-Hay, 2016).

OSTRA BIAŁACZKA SZPIKOWA – GDY KRWIOTWORZENIE WYMYKA SIĘ SPÓD KONTROLI

Ostra białaczka szpikowa to nowotwór charakteryzujący się zatrzymaniem różnicowania i dojrzewania prekursorów hematopoezy na wczesnym etapie ich rozwoju w obrębie linii mieloidalnej, z której w warunkach prawidłowych wywodzą się erytrocyty, granulocyty, monocyty i płytki krwi. Procesowi temu towarzyszą niekontrolowane podziały komórek nowotworowych, zwanych blastami białaczkowymi oraz ich zwiększona oporność na sygnały śmierci. W konsekwencji dochodzi do gromadzenia się w szpiku kostnym i krwi obwodowej niedojrzałych i pozbawionych swoich funkcji komórek, które poprzez zajmowanie przestrzeni szpikowej prowadzą do upośledzenia prawidłowej hematopoezy, co wywiera niekorzystny wpływ na funkcjonowanie całego organizmu (Tamamyan i in., 2017).

Ostra białaczka szpikowa dotyka w szczególności osoby starsze – około 80% nowych przypadków jest diagnozowanych u osób w wieku ≥ 60 lat (Appelbaum i in., 2006). W 2021 roku odnotowano prawie 145 tysięcy przypadków zachorowań na AML i ponad 130 tysięcy zgonów. Co istotne, na przestrzeni lat obserwuje się ciągły wzrost zapadalności na AML, który zgodnie z danymi z badań GBD (ang. *Global Burden of Disease*) wyniósł 82% między rokiem 1990 a 2021 (Ni i in., 2025). Głównymi czynnikami ryzyka, które w szczególności przyczyniają się do zachorowań związanych z AML są: palenie tytoniu, wysokie BMI (otyłość/nadwaga), a także zawodowa ekspozycja na benzen i formaldehyd (Ni i in., 2025). Co godne uwagi, szacuje się, że tylko 5–10% przypadków białaczek jest dzie-

dzicznych, dlatego też poznanie środowiskowych i behawioralnych czynników ryzyka jest kluczowe dla lepszego zrozumienia etiologii tej choroby (Schlegelberger i in., 2021). Należy podkreślić, iż wskaźnik 5-letniego przeżycia, czyli odsetka osób, które przeżywają co najmniej 5 lat od zdiagnozowania białaczki lub rozpoczęcia leczenia, u młodszych dorosłych chorych na AML wynosi około 40%. Choroba ta ma znacznie gorsze rokowania u osób starszych ≥ 60 roku życia, u których wskaźnik przeżycia wynosi jedynie 10%. Dane epidemiologiczne wyraźnie wskazują na pilną potrzebę poprawy wyników leczenia i rokowania u pacjentów cierpiących na ostrą białaczkę szpikową (Schlenk i Döhner, 2013).

HETEROGENNOŚĆ AML: WIELE CHORÓB POD JEDNĄ NAZWĄ

Pomimo iż w ostatnich latach nastąpił istotny postęp w leczeniu AML, choroba ta nadal wiąże się z niezadowolającymi wynikami terapeutycznymi, czego przyczyną jest jej znaczna heterogenność biologiczna. AML to nie jedna choroba, ale zbiór wielu podtypów, które charakteryzują się odmiennymi mutacjami genetycznymi czy aberracjami chromosomowymi. Powszechnie stosowaną klasyfikacją, która pozwala uporządkować różne typy ostrej białaczki szpikowej, jest klasyfikacja WHO z 2022 roku. Uwzględnia ona zarówno zmiany na tle genetycznym, jak również cechy morfologiczne, a kluczowym kryterium diagnozy jest obecność $\geq 20\%$ blastów w szpiku kostnym lub krwi obwodowej (Ally i Chen, 2024).

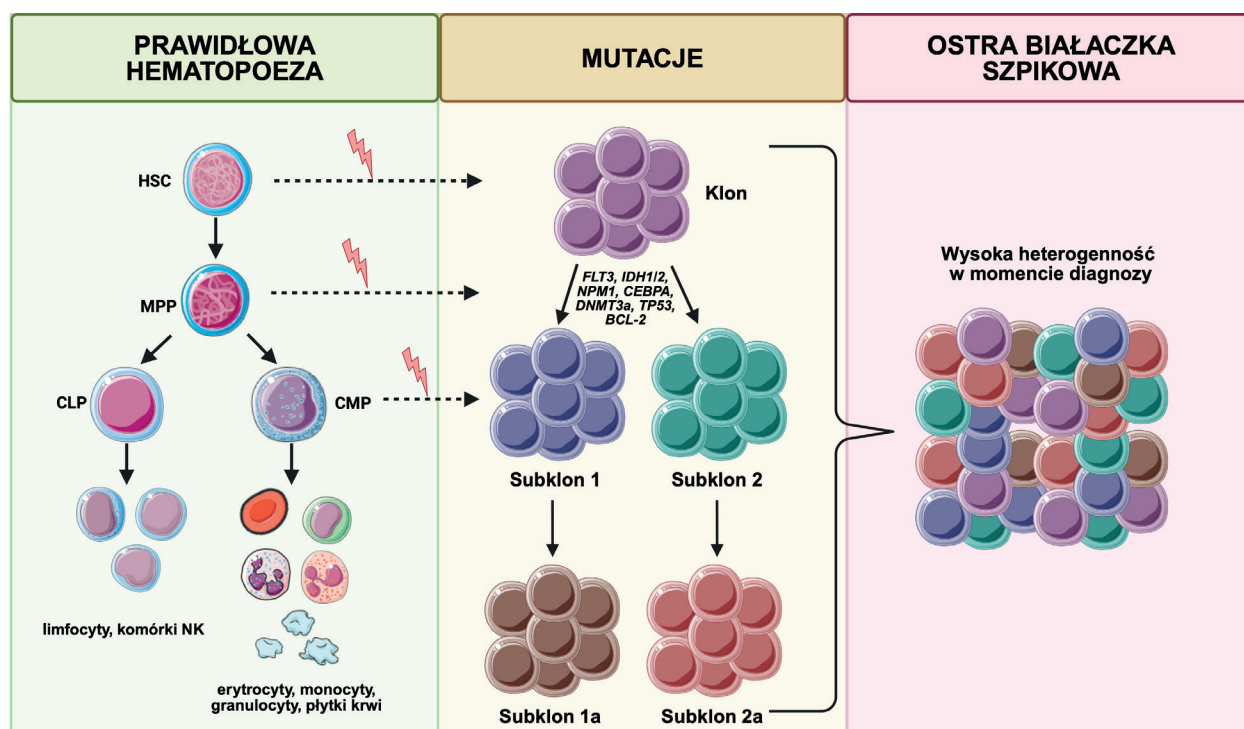
Oprócz heterogenności genetycznej, ostra białaczka szpikowa charakteryzuje się także heterogennością klonalną. Zjawisko to jest rozumiane jako współistnienie w obrębie jednego nowotworu wielu populacji komórek wywodzących się z jednego klonu pierwotnego, lecz różniących się między sobą mutacjami genetycznymi, właściwościami biologicznymi oraz odpowiedzią na leczenie (Ryc. 1) (Romer-Seibert i Meyer, 2021). Z tego względu AML należy postrzegać jako nowotwór złożony z genetycznie odrębnych subklonów, a nie jednorodnej populacji komórek (Morita i in., 2020). Poszcze-

gólne subpopulacje mogą następnie ulegać ewolucji klonalnej, powodując rozwój AML w wielu kierunkach, co w konsekwencji prowadzi do powstania odrębnych populacji o zmienionym genotypie i fenotypie (Ryc. 1) (Romer-Seibert i Meyer, 2021). Zjawisko to ma istotne znaczenie kliniczne, ponieważ różne klony mogą wykazywać odmienną wrażliwość na stosowane terapie, a niektóre subklony mogą przetrwać leczenie i stać się źródłem nawrotu choroby lub rozwoju oporności (Ediriwickrema i in., 2020). Wszystko to sprawia, że opracowanie uniwersalnej strategii terapeutycznej dla wszystkich pacjentów z AML jest niemal niemożliwe, co podkreśla potrzebę personalizacji jej leczenia.

GENY, KTÓRE NAPĘDZAJĄ AML: KLUCZOWE ZABURZENIA MOLEKULARNE

Zgodnie z klasyczną teorią „dwóch uderzeń”, zaproponowaną po raz pierwszy przez Alfreda Knudsona, a następnie rozwiniętą w kontekście

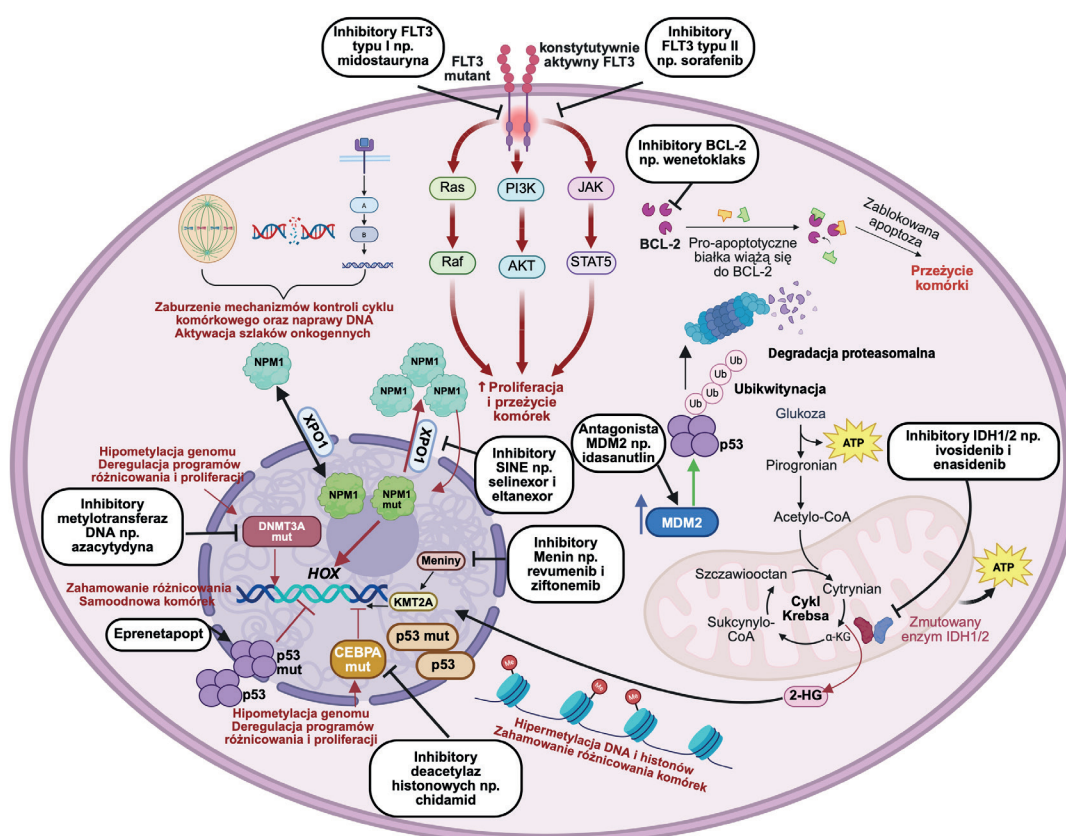
AML przez Gary’ego Gillilanda i współpracowników, przyjmuje się, że transformacja nowotworowa w AML wymaga współdziałania dwóch zasadniczych klas zaburzeń genetycznych. Mutacje klasy I, do których zalicza się konstytutywnie aktywowane kinazy tyrozynowe np. FLT3 (z ang. *Fms-like tyrosine kinase* – FMS-podobna kinaza tyrozynowa klasy 3), stymulują proliferację i przeżycie komórek białaczkowych. Mutacje klasy II powodują natomiast zahamowanie dojrzewania komórek hematopoetycznych oraz upośledzają ich apoptozę. Przykładem takich zaburzeń jest mutacja w genie nukleofosminy 1 (*NPM1*). Co istotne, niezależnie od czasu oraz kolejności nabycia, pacjenci, u których występują obie te klasy zaburzeń genetycznych mają fenotyp kliniczny AML. Fenotyp ten charakteryzuje się przewagą proliferacyjną i/lub przeżywalnością oraz upośledzonym różnicowaniem komórek białaczkowych (Kelly i Gilliland, 2002). Wyniki najnowszych badań wskazują na istnienie dodatkowej grupy zaburzeń na tle gene-



Ryc. 1. Schemat obrazujący klonalną ewolucję w ostrej białaczce szpikowej (AML). AML wywodzi się ze zmienionych nowotworowo komórek macierzystych układu krwiotwórczego i charakteryzuje się nieprawidłową ekspansją klonalną oraz nieprawidłowym różnicowaniem niedojrzałych komórek danego klonu. AML postępuje wraz z pojawianiem się nowych nieprawidłowości genetycznych i/lub epigenetycznych i wykazuje znaczną heterogenność (rycina wykonana w serwisie BioRender.com. Uszko, J. (2026) <https://BioRender.com/ehvj9wq>)

Do najważniejszych zmian molekularnych w AML należą mutacje w genach: *FLT3*, *IDH1/2*, *NPM1*, *TP53*, *CEBPA*, *DNMT3A*, które mają kluczowe znaczenie w jej klasyfikacji, diagnostyce, leczeniu oraz rokowaniu. Istotną rolę w patogenezie choroby odgrywają również zaburzenia w genach regulujących proces apoptozy, w tym w genach kodujących anty-apoptotyczne białka

z rodziny BCL-2, odpowiedzialnych za kontrolę przeżycia komórek nowotworowych (Ryc. 2) (Kayser i Levis, 2017). Należy pamiętać, że bardzo ważnym czynnikiem patogenezy AML są również czynniki cytogenetyczne. Nieprawidłowości chromosomowe, które obejmują translokacje, inwersje, monosomie, trisomie, insercje i delecje, występują u około 55% dorosłych pacjentów. Obecnie ocena kariotypu jest częścią rutynowej diagnostyki AML (Meyer i Levine, 2014). Przykłady zaburzeń chromosomowych i ich znaczenie przedstawiono w Tabeli 1, natomiast kluczowe mutacje genów w AML zostały przedstawione w dalszej części rozdziału.



Ryc. 2. Kluczowe mutacje genów i szlaki sygnałowe w patogenezie ostrej białaczki szpikowej, z zaznaczeniem związków hamujących ich aktywność. Inhibitory te są stosowane w leczeniu AML lub znajdują się w różnych fazach badań klinicznych. FLT3 - Kinaza tyrozynowa 3 podobna do FMS; Ras - białko mięsaka szczura; Raf - kinaza białkowa Raf; PI3K - kinaza 3-fosfatydilinozytolu; AKT - kinaza białkowa B; JAK - kinaza Janusowa; STAT5 - przekaźnik sygnału i aktywator transkrypcji 5; BCL-2 - białko chłoniaka z limfocytów B 2; NPM1 - nukleofosmina 1; NPM1mut - nukleofosmina 1 forma zmutowana; XPO1 - eksportyna 1; DNMT3Amut - metylotransferaza DNMT3A forma zmutowana; CEBPAmut - białko wiążące enhancer alfa forma zmutowana; KMT2A - metylotransferaza lizyny 2A; SINE - krótkie rozproszone elementy jądrowe; Ub - ubikwityna; 2-HG - 2-hydroksyglutaran; IDH1/2 - dehydrogenaza izocytrynianowa 1 i 2; α-KG - α-ketoglutaran; HOX - geny homeotyczne (rycina wykonana w serwisie BioRender.com. Uszko, J. (2026) <https://BioRender.com/m0l79c5>)

Tabela 1. Najczęstsze aberracje chromosomowe obserwowane w ostrej białaczce szpikowej (na podstawie Meyer i Levine, 2014)

Aberracja	Gen fuzyjny	Częstość w AML	Mechanizm molekularny
t(15;17) (q24;q21)	PML::RARA	~10%	Zaburzenie regulacji transkrypcji genów związanych z różnicowaniem; blokada różnicowania
t(8;21) (q22;q22)	RUNX1::RUNX1T1	~10%	Blokada dojrzewania komórek krwiotwórczych
t(9;11) (p22;q23)	MLLT3::MLL	~5-10%	Nieprawidłowa kontrola rozwoju i podziałów wczesnych komórek krwiotwórczych
inv(16)(p13;q22) / t(16;16)	CBFB::MYH11	~5%	Zatrzymanie dojrzewania komórek krwiotwórczych na wczesnych etapach w linii mieloidalnej

FLT3

Kinaza tyrozynowa 3 podobna do FMS jest receptorem kinazy tyrozynowej (RTK) związanym z błoną komórkową, który odgrywa kluczową rolę w regulacji przeżycia, proliferacji, a także różnicowania komórek hematopoetycznych (Lagunas-Rangel i in., 2017). Receptor ten ma budowę domenową i składa się z zewnątrzkomórkowej domeny wiążącej ligand, pojedynczej domeny transbłonowej, domeny przybłonowej, która odpowiedzialna jest za dimeryzację receptora oraz wewnątrzkomórkowej wysoce konserwatywnej domeny kinazy tyrozynowej, która odpowiada za aktywację receptora. W warunkach fizjologicznych, przy braku obecności liganda dla FLT3 (FL), receptor występuje w postaci monomerycznej i niefosforylowanej, a jego domena kinazy tyrozynowej jest nieaktywna. Pojawienie się FL prowadzi do jego związania przez zewnątrzkomórkową domenę, a to z kolei skutkuje zmianą konformacji receptora i jego dimeryzacją. Proces ten jest kluczowy, gdyż aktywuje podjednostkę o aktywności kinazy tyrozynowej, która z kolei inicjuje autofosforylację reszt tyrozynowych. Taki receptor jest już w pełni aktywny i może aktywować liczne białka i ścieżki sygnałowe w komórce, w tym między innymi szlaki MAPK (z ang. *Mitogen-Activated Protein Kinase* – kinaza białkowa aktywowana

mitogenami), JAK/STAT (z ang. *Janus Kinase/Signal Transducer and Activator of Transcription* – szlak kinaz Janusowych i przekaźników sygnału oraz aktywatorów transkrypcji) oraz PI3K/AKT (z ang. *Phosphatidylinositol-3 Kinase/Protein Kinase B* – kinaza 3-fosfatydyloinozytylu/kinaza białkowa B), które stymulują wzrost, proliferację, przeżycie i apoptozę komórek (Ryc. 2) (Meshinchi i Appel, 2009).

Mutacje w genie *FLT3* należą do najczęstszych mutacji obserwowanych w AML i dotyczą około 30% pacjentów (Fleischmann i in., 2021). Dzieli się je na 2 typy: wewnętrzne duplikacje tandemowe w domenie przybłonowej (*FLT3-ITD*) oraz mutacje w domenie kinazy tyrozynowej (*FLT3-TKD*). Obie te mutacje różnią się między sobą aktywacją odmiennych efektatorów (Choudhary i in., 2005). Mutacja *FLT3-ITD* polega na duplikacji fragmentu domeny przybłonowej receptora, co konstytutywnie aktywuje kinazę tyrozynową, zakłóca funkcję autoinhibitorową domeny transbłonowej i w ostateczności prowadzi do nasilenia sygnalizacji MAPK, JAK/STAT i PI3K/AKT. Nadmierna aktywacja szlaku JAK/STAT, powoduje indukcję ekspresji genów dla białek takich jak cyklina D1, c-MYC i p21, co wiąże się ze zwiększoną proliferacją i przeżyciem komórek białaczkowych. Ponadto, białka C/EBP α i Pu.1, które w stanie fizjologicznym odpowiadają za regulację różnicowania komórek

krwiotwórczych, pozostają tłumione, co wpływa na blokadę różnicowania blastów białaczkowych (Meyer i Levine, 2014). Mutacja *FLT3-TKD*, występująca u około 5-10% chorych na AML, dotyczy zaburzenia w obrębie pętli aktywacyjnej domeny kinazy tyrozynowej. Prowadzi to, podobnie jak w przypadku mutacji *FLT3-ITD*, do konstytutywnej aktywacji receptora i proliferacji niezależnej od liganda, natomiast profil sygnalizacyjny jest odmienny. W porównaniu z *FLT3-ITD*, aktywacja szlaku JAK/STAT jest słabsza lub nieobecna, natomiast większe znaczenie przypisuje się szlakom MAPK/ERK i PI3K/AKT. Ponadto, mutacja *FLT3-TKD* nie prowadzi do zahamowania ekspresji genów *CEBPA* i *PU.1* oraz wykazuje mniejszy potencjał transformujący. Obserwacje te sugerują, że działanie biologiczne tej mutacji ogranicza się głównie do nasilenia proliferacji, bez wyraźnej blokady różnicowania komórek (Choudhary i in., 2005).

Mutacje w genie *FLT3* mają istotne znaczenie kliniczne, ponieważ są wykorzystywane zarówno w ocenie rokowania, jak i przy doborze odpowiedniej strategii terapeutycznej u pacjentów z AML. W przypadku *FLT3-ITD* znaczenie prognostyczne zależy m.in. od współwystępowania mutacji w genie *NPM1* oraz stosunku allelu dzikiego do zmutowanego. Mutacje *FLT3-TKD* natomiast zazwyczaj nie są związane z równie niekorzystnym rokowaniem, choć pozostają ważnym celem terapii z zastosowaniem inhibitorów FLT3 (Fleischmann i in., 2021).

IDH1/2

Dehydrogenaza izocytrynianowa 1 (IDH1) i 2 (IDH2) są to enzymy metaboliczne, które uczestniczą w cyklu Krebsa. Ich funkcją jest przekształcanie izocytrynianu do α -ketoglutaranu (α -KG) z jednoczesną produkcją NADPH, odgrywając kluczową rolę w metabolizmie komórkowym (Connor i in., 2025). Mutacje w genach *IDH1* i *IDH2* występują u ok. 20% pacjentów cierpiących na AML z prawidłowym kariotypem (Lin i Chen, 2018). Zmutowane białka IDH katalizują redukcję α -KG do onkometabolitu, 2-hydroksyglutaranu (2-HG), którego nagromadzenie w komórkach powoduje zahamowanie aktywności

enzymów zależnych od α -KG. Do tych enzymów należy TET2, które jest kluczowym białkiem odpowiadającym za prawidłową demetylację DNA. W konsekwencji dochodzi do zaburzeń regulacji epigenetycznej, hipermetylacji DNA oraz zahamowania różnicowania komórek hematopoetycznych, co sprzyja rozwojowi białaczki (Ryc. 2) (Connor i in., 2025; Lagunas-Rangel i in., 2017). Wpływ mutacji w genach *IDH* na przebieg AML nie jest do końca znany, natomiast sugeruje się, że mutacje *IDH1* mogą wiązać się z gorszym rokowaniem, podczas gdy mutacje *IDH2* są powiązane z bardziej korzystnym przebiegiem choroby (Connor i in., 2025).

NPM1

Nukleofosmina to jądrowa fosfoproteina, która fizjologicznie lokalizuje się głównie w jąderkach, ale może przemieszczać się między jądrem a cytoplazmą. Białko to posiada budowę domenową: N-koniec zawiera sygnały eksportu jądrowego (NES, z ang. *nuclear export signal*), centralny rdzeń odpowiada za wiązanie histonów, aktywność rybonukleazy, a także posiada sygnał lokalizacji jądrowej (NLS, z ang. *nuclear localization signal*), natomiast C-koniec determinuje lokalizację jąderkową. Dzięki tej budowie NPM1wt (białko typu dzikiego) uczestniczy w szeregu procesów komórkowych, w tym w biogenezie rybosomów, regulacji cyklu komórkowego, kontroli replikacji centrosomów oraz utrzymaniu stabilności genomu, między innymi poprzez interakcję z białkiem p53 w odpowiedzi na stres komórkowy (Lagunas-Rangel i in., 2017; Sharma i Liesveld, 2023).

Mutacje w genie *NPM1* należą do jednych z najczęstszych zmian molekularnych w ostrej białaczce szpikowej i zwykle mają postać heterozygotycznych insercji. Taki typ mutacji powoduje przesunięcie ramki odczytu w sekwencji kodującej, co skutkuje zmianą sekwencji aminokwasowej w C-końcowej części białka. W efekcie dochodzi do utraty lokalizacji jąderkowej i patologicznie zwiększonym eksportem NPM1 do cytoplazmy, zależnym od eksportera jądrowego 1 (XPO1). Cytoplazmatyczna lokalizacja NPM1mut (mutant NPM1) prowadzi do zaburzenia

ekspresji genów *HOX* (z ang. *homeobox genes* – geny homeotyczne), co stymuluje samoodnowę komórek progenitorowych i hamuje ich różnicowanie (Ryc. 2). Dodatkowo *NPM1*mut wpływa na destabilizację mechanizmów kontroli cyklu komórkowego, naprawy DNA oraz aktywację szlaków onkogennych, co sprzyja powstaniu blastów białaczkowych (Lagunas-Rangel i in., 2017; Sharma i Liesveld, 2023).

Z klinicznego punktu widzenia mutacje w genie *NPM1* stanowią ważny marker diagnostyczny i prognostyczny, wykorzystywany w klasyfikacji ryzyka oraz podejmowaniu decyzji terapeutycznych. Znaczenie prognostyczne mutacji w genie *NPM1* zależy od współwystępowania innych zmian molekularnych, szczególnie mutacji *FLT3-ITD* oraz *DNMT3A*. Wykazano, że określone profile współmutacji mogą istotnie wpływać na przebieg choroby oraz całkowite przeżycie pacjentów z AML, co podkreśla znaczenie kompleksowej charakterystyki molekularnej w stratyfikacji ryzyka i planowaniu leczenia (Sharma i Liesveld, 2023).

CEBPA I DNMT3A

Do innych mutacji, które są wykrywane u pacjentów cierpiących na AML, należą mutacje *CEBPA* (ang. *CCAAT/enhancer binding protein alpha*) oraz *DNMT3A* (ang. *DNA methyltransferase 3 alpha*). Mutacje w genie *CEBPA*, kodującym czynnik transkrypcyjny, występują u około 10% pacjentów chorych na AML, a jego częstszą obecność obserwuje się w populacjach azjatyckich. Białko C/EBPα w warunkach fizjologicznych odgrywa kluczową rolę w regulacji różnicowania granulocytów oraz kontroli proliferacji komórek hematopoetycznych, natomiast jego dysfunkcja prowadzi do zaburzenia równowagi pomiędzy dojrzewaniem, a niekontrolowanym podziałem komórek. Mutacje w genie *CEBPA* najczęściej dotyczą regionów kodujących N- i C-końców część białka i prowadzą do powstania jego skróconej formy oraz upośledzenia zdolności wiązania DNA, co sprzyja transformacji nowotworowej (Nerlov, 2004; Su i in., 2022). Badania retrospektywne wskazują, że mutacje w genie *CEBPA* mogą wiązać się z ko-

rzystniejszym rokowaniem oraz lepszymi wynikami długoterminowego przeżycia u pacjentów z AML (Su i in., 2022).

Metylotransferaza *DNMT3A*, kodowana przez gen *DNMT3A*, jest kluczowym regulatorem epigenetycznym odpowiedzialnym za metylację *de novo* reszt cytozyny w DNA (Meyer i Levine, 2014). Metylacja DNA to odwracalny proces polegający na dodaniu grupy metylowej do pozycji C5 pierścienia cytozyny, w celu utworzenia 5-metylocytozyny. Proces ten odgrywa istotną rolę w regulacji ekspresji genów i zazwyczaj wiąże się z ich wyciszeniem (Lagunas-Rangel i in., 2017). Mutacje w genie *DNMT3A* należą do jednych z najczęstszych zaburzeń epigenetycznych w AML i występują u około 20% pacjentów, szczególnie u osób starszych. Najczęstsza mutacja, R882H, wynika z podstawienia argininy w pozycji 882. Mutacja R882H działa dominująco negatywnie wobec białka typu dzikiego, prowadząc do obniżenia aktywności metylotransferazy *de novo* oraz ogniskowej hipometylacji genomu komórek białaczkowych (Russler-Germain i in., 2014). Zmiany te sprzyjają deregulacji programów różnicowania i proliferacji komórek hematopoetycznych, co przyczynia się do leukemogenezy (Lee i in., 2025). Ten typ mutacji często współwystępuje z mutacjami w genach *NPM1* i *FLT3-ITD*, co wiąże się z niekorzystnym rokowaniem (Lagunas-Rangel i in., 2017).

TP53

TP53 to gen supresorowy, który koduje białko p53 – kluczowy czynnik transkrypcyjny odpowiedzialny za odpowiedź komórki na stres, w tym zatrzymanie cyklu komórkowego, naprawę DNA oraz indukcję apoptozy. W warunkach fizjologicznych p53 pełni funkcję „strażnika genomu”, zapobiegając utrwalaniu się uszkodzeń genetycznych, powstających w wyniku błędów podziału komórkowego lub działania czynników środowiskowych (Aubrey i in., 2016; Shin, 2023). Mutacje w genie *TP53* występują u mniej niż 10% pacjentów z nowo zdiagnozowaną białaczką, lecz ich częstość wzrasta do około 50% i więcej w przypadku białacek wtórnych lub związanych z wcześniejszym leczeniem (Prochazka i in.,

2019). Najczęściej obejmują one domenę wiążącą DNA i prowadzą do utraty funkcji białka p53, związanej z aktywacją genów docelowych. Ponadto, może dochodzić do efektu dominująco-negatywnego, kiedy to zmutowane białko tworzy kompleksy z białkiem prawidłowym i hamuje jego aktywność. Mutacja w genie *TP53* może również prowadzić do nabycia nowych właściwości onkogennych, które promują inwazyjność nowotworu i oporność na leczenie (Shin, 2023). Oprócz mutacji w genie *TP53*, w wielu przypadkach AML obserwuje się zaburzenie osi p53 wynikające z nadekspresji jego negatywnego regulatora – białka MDM2. Białko to hamuje funkcje białka p53 na kilka sposobów: – jako ligaza E3 bezpośrednio ubikwitynuje p53, prowadząc do jego degradacji proteasomalnej; – poprzez bezpośrednie wiązanie blokuje domenę transaktywacyjną p53, uniemożliwiając jego wiązanie z DNA i aktywację genów docelowych; – dodatkowo MDM2 zwiększa eksport p53 z jądra komórkowego, ograniczając jego aktywność transkrypcyjną. W konsekwencji, nawet przy dzikim typie *TP53* dochodzi do inaktywacji szlaku p53 i zahamowania ekspresji genów odpowiedzialnych za zatrzymanie cyklu komórkowego i indukcję apoptozy (Khurana i Shafer, 2019). Ponadto, w części przypadków AML dochodzi do całkowitej utraty funkcjonalnego białka p53 (tzw. p53-null), czego przyczyną jest białeliczna inaktywacja *TP53*. Wśród mechanizmów tego typu inaktywacji można wyróżnić: – utratę heterozygotyczności (LOH); – delecję fragmentu krótkiego ramienia chromosomu 17 obejmującą jeden allel *TP53* przy jednoczesnej mutacji drugiego allelu; – obecność tej samej mutacji w obu allelach lub – występowanie różnych mutacji w każdym z alleli. Ten typ AML charakteryzuje się szczególnie niekorzystnym rokowaniem oraz opornością na większość dostępnych metod leczenia, w tym chemioterapię, leki hipometylujące oraz allogeniczny przeszczep komórek macierzystych, co wiąże się z wysokim ryzykiem nawrotu choroby (Rücker i in., 2012; Rahmé i in., 2023).

Białka z rodziny BCL-2

Białka z rodziny BCL-2 (z ang. *B-cell lymphoma 2 protein*) są kluczowymi regulatorami apopto-

zy na szlaku wewnętrznym, czyli jednego z typu regulowanej śmierci komórki. Ze względu na różnice strukturalne oraz funkcjonalne wyróżniamy 3 podklasy tych białek: - anty-apoptotyczne, w tym białko BCL-2 i MCL-1, które hamują apoptozę poprzez wiązanie i inaktywację białek pro-apoptotycznych; - wielodomenowe białka pro-apoptotyczne BAX i BAK, które zwiększają przepuszczalność błony mitochondrialnej i w efekcie indukują proces śmierci komórki; oraz - białka pro-apoptotyczne BH3-only, które ulegają aktywacji pod wpływem sygnałów śmierci, a ich działanie polega na neutralizacji białek anty-apoptotycznych oraz aktywacji białek pro-apoptotycznych BAX i BAK (Kale i in., 2018; Wei i in., 2020).

Nadmierna ekspresja anty-apoptotycznych białek z rodziny BCL-2 została opisana w wielu nowotworach hematologicznych, w tym w AML, w których odgrywa kluczową rolę w hamowaniu apoptozy komórek nowotworowych. Przykładowo, aktywacja białka BCL-2 zachodzi głównie poprzez zwiększenie jego ekspresji na poziomie transkrypcyjnym oraz stabilizację na drodze posttranslacyjnej, co sprzyja zwiększonej przeżywalności blastów białaczkowych, prowadząc do oporności na leczenie i gorszego rokowania klinicznego (Andreoff i in., 1999; Kayser i Levis, 2017).

ERA CYTARABINY I ANTRACYKLIN – CZTERY DEKADY JEDNEGO SCHEMATU LECZENIA AML

Od ponad czterech dekad chemioterapia pozostaje podstawową metodą leczenia ostrej białaczki szpikowej. Terapia ta podzielona jest na 2 fazy: fazę indukcji oraz fazę konsolidacji. Faza indukcji polega na zniszczeniu jak największej liczby komórek białaczkowych w szpiku kostnym i we krwi obwodowej oraz doprowadzeniu do remisji choroby. Remisja całkowita rozumiana jest jako brak obecności blastów białaczkowych w szpiku oraz normalizacja parametrów morfologii krwi. Na tym etapie pacjentom podaje się antybiotyki antracyklinowy, np. daunorubicynę w połączeniu z cytarabiną (Arwanhi i in., 2022). Jest to znany schemat leczenia „3+7”, który oznacza podawanie pacjentom przez 3 dni antracykliny oraz przez 7 dni cytarabiny.

Uzyskanie remisji choroby w fazie indukcji pozwala na wprowadzenie kolejnego etapu leczenia AML – fazy konsolidacji, która ma na celu dalszą eliminację pozostałych, niewykrywalnych standardowymi metodami komórek białaczkowych. Obecność takich komórek określa się jako mierzalna choroba resztkowa. Terapia ta polega na podawaniu wysokich dawek cytarabiny albo przeprowadzeniu auto- lub allogenicznego przeszczepu hematopoetycznych komórek macierzystych (Arwanii i in., 2022). W końcowym etapie standardowego schematu leczenia AML u części pacjentów stosuje się również leczenie podtrzymujące, które jest niezbędne do zapobiegania nawrotowi choroby. Samo leczenie podtrzymujące charakteryzuje się znacznie niższą intensywnością podawanych leków i występowaniem mniejszej ilości skutków ubocznych w porównaniu do terapii indukcyjnej i konsolidacyjnej (Leksykon Chorób, 2025).

Chemioterapia, będąca nadal główną strategią leczenia AML, cechuje się nieswoistą cytotoksycznością, wysokim odsetkiem nawrotów, niskim przeżyciem całkowitym i nie jest odpowiednia dla większości pacjentów powyżej 70 lat lub z chorobami współistniejącymi (Romer-Seibert i Meyer, 2021). Stąd, rozwój nowych terapii AML o wysokim indeksie terapeutycznym pozostaje kluczowym kierunkiem badań. Postępy w analizie podłoża molekularnego AML oraz identyfikacja licznych zaburzeń genetycznych i epigenetycznych umożliwiły projektowanie terapii celowanych, selektywnie oddziałujących na komórki białaczkowe, przy zmniejszonym wpływie na zdrowe tkanki.

TERAPIE CELOWANE – NOWY ROZDZIAŁ W LECZENIU AML

Intensywne badania translacyjne doprowadziły w ostatnich latach do wprowadzenia nowych leków po ponad 30-letnim okresie stagnacji terapeutycznej, zapoczątkowując istotną zmianę podejścia w leczeniu AML. W konsekwencji leczenie AML zaczyna odchodzić od nieselektywnej chemioterapii na rzecz bardziej precyzyjnych interwencji, które modulują aktywność zmutowanych kinaz, regulatorów epigenetycz-

nych czy białek anty-apoptotycznych (Ryc. 2). Tego typu podejście terapeutyczne oferuje jednocześnie większą selektywność wobec komórek nowotworowych i korzystniejszy profil toksyczności (Kayser i Levis, 2017).

Inhibitory FLT3

Identyfikacja mutacji w genie *FLT3*, która jest najczęstszym zaburzeniem genetycznym u pacjentów chorych na AML, stała się podstawą do opracowania terapii celowanych opartych na inhibitorach ukierunkowanych na ten szlak molekularny. Wyróżniamy dwie główne grupy inhibitorów FLT3: inhibitory typu I oraz typu II, różniące się mechanizmem wiązania z domeną kinazy receptora. Inhibitory typu I, takie jak midostauryna, wiążą się z miejscem wiązania ATP w wewnątrzkomórkowej kieszeni aktywnej enzymu i wykazują skuteczność wobec mutacji *FLT3-ITD* oraz *FLT3-TKD*. Po związaniu z receptorem FLT3, inhibitor hamuje jego autofosforylację, prowadząc do zahamowania aktywacji szlaków sygnałowych, które stymulują proliferację i przeżycie blastów białaczkowych. Z kolei inhibitory typu II, takie jak sorafenib, wiążą się z miejscem wiązania dla ATP oraz z sąsiednią hydrofobową kieszenią, dostępną jedynie w nieaktywnej konformacji receptora. W efekcie inhibitory tej klasy są nieskuteczne wobec mutacji *FLT3-TKD*, która stabilizuje aktywną formę enzymu i blokuje dostęp do tej kieszeni (Ambinder i Levis, 2021).

Midostauryna była jednym z pierwszych inhibitorów FLT3, ocenianych klinicznie u chorych na AML. Jej zastosowanie w badaniach fazy I/II rozpoczęło się na początku lat 2000 u pacjentów z nawrotową lub oporną postacią choroby z mutacją w genie *FLT3* (Stone i in., 2018). Przełomem dla zastosowania midostauryny w leczeniu AML było badanie kliniczne RATIFY z 2017 roku, w którym wykazano, iż dodanie leku do standardowej chemioterapii indukcyjnej i konsolidacyjnej istotnie wydłuża całkowite przeżycie pacjentów z mutacją *FLT3* w porównaniu do samej chemioterapii. Midostauryna w skojarzeniu ze standardową chemioterapią jest pierwszym inhibitorem kinazy tyrozynowej zatwierdzonym do leczenia dorosłych pacjentów bez ograniczeń

wiekowych z nowo zdiagnozowaną AML (Levis, 2017). Pomimo istotnej poprawy wyników leczenia, u części chorych dochodzi do rozwoju oporności na midostaurynę wynikającej m.in. z wtórnych zmian w obrębie FLT3 lub aktywacji alternatywnych szlaków sygnalizacyjnych. W odpowiedzi na te ograniczenia opracowano inhibitory FLT3 drugiej generacji, takie jak gliterytynib i kwizartynib, które wykazują większą selektywność wobec FLT3 i znajdują zastosowanie w nawrotowej oraz opornej AML z mutacją w genie *FLT3* (Eguchi i in., 2020; Vives i in., 2024).

Inhibitory IDH1/2

Postęp w zrozumieniu roli mutacji w genach *IDH1* i *IDH2* w patogenezie AML umożliwił opracowanie terapii ukierunkowanych na nieprawidłowe dehydrogenazy. Przykładem jest ivosidenib (AG-120), skierowany przeciwko zmutowanemu białku IDH1, oraz enasidenib (AG-221), działający na zmutowane białko IDH2. Oba te leki zostały zatwierdzone przez FDA (z ang. *Food and Drug Administration*) do leczenia nawrotowej lub opornej formy AML. Ivosidenib wykorzystywany jest również do leczenia pacjentów z nowo rozpoznaną AML, którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii (Fleischmann i in., 2021). Mechanizm działania tych inhibitorów polega na selektywnym wiązaniu ze zmutowaną formą enzymu, przy względnie niskim powinowactwie do niezmutowanego białka. Prowadzi to do zahamowania nieprawidłowej konwersji α -KG do 2-HG, obniżenia jego poziomu w komórkach białaczkowych oraz częściowego przywrócenia różnicowania blastów białaczkowych. Terapia z zastosowaniem inhibitorów IDH1/2 ma za zadanie indukować różnicowanie i dojrzewanie komórek białaczkowych, a nie działać głównie cytotoksycznie, co odróżnia ją od klasycznej chemioterapii (Connor i in., 2025).

Pomimo obiecujących efektów klinicznych, u części pacjentów obserwuje się rozwój oporności na inhibitory IDH1/2, związanej między innymi z pojawieniem się dodatkowych mutacji lub aktywacją alternatywnych szlaków sygnałowych. Wskazuje to na potrzebę dalszego doskonalenia terapii z zastosowaniem tych inhibito-

rów i identyfikacji dodatkowych mechanizmów odpowiedzi na leczenie (Zhuang i in., 2022).

Celowanie w mutację w genie *NPM1*

Mimo że mutacje w genie *NPM1* należą do najczęstszych zmian molekularnych w AML, dotychczas nie opracowano terapii bezpośrednio ukierunkowanych na zmutowane białko. Trwają natomiast intensywne badania nad strategiami celującymi w kluczowe mechanizmy molekularne, podtrzymujące ten fenotyp białaczki. Jednym z takich podejść jest hamowanie eksportyny 1 (XPO1), która odpowiada za patologiczny eksport NPM1 z jąderka do cytoplazmy. Selektywne inhibitory transportu jądrowego (SINE), takie jak selinexor czy nowszy eltanexor, wykazują zdolność do przywracania jądrowej lokalizacji NPM1mut. Ich kliniczne zastosowanie jest jednak ograniczone poprzez słabą swoistość i działania niepożądane wynikające z hamowania transportu innych białek np. p53. Stąd, prowadzone są badania nad zwiększeniem efektywności tej grupy leków w monoterapii lub w terapii skojarzonej z inhibitorami białek anty-apoptotycznych (np. wenetoklaksem) (Fischer i in., 2020; Sharma i Liesveld, 2023).

Innym istotnym podejściem terapeutycznym w AML z mutacją w genie *NPM1* jest wykorzystanie inhibitorów menin ukierunkowanych na hamowanie osi menina-KMT2A. Zakłócenie tej interakcji prowadzi do wyciszenia patologicznego programu transkrypcyjnego zależnego od genów *HOX*, co sprzyja przywróceniu różnicowania komórek białaczkowych (Dali i in., 2025). Pierwszym lekiem z tej grupy inhibitorów jest revumenib, zatwierdzony przez FDA w listopadzie 2024 roku do leczenia nawrotowej lub opornej AML (An i Zhang, 2024; Dali i in., 2025). Co istotne, rok później do leczenia dopuszczono kolejny inhibitor menin, ziftonemib, co wskazuje na istotną rolę i dynamiczny rozwój tej klasy związków w terapii celowanej pacjentów AML ze zmutowanym NPM1 (Wang i in., 2025). Należy jednak podkreślić, iż inhibitory menin stanowią stosunkowo nową grupę leków, a ich długoterminowa skuteczność i bezpieczeństwo nadal nie są w pełni poznane i są przedmiotem badań.

Inhibitor białka BCL-2 – wenetoklaks

Postępy w poznaniu molekularnych mechanizmów regulujących apoptozę doprowadziły do opracowania tzw. mimetyków BH3 – małych cząsteczek, które naśladują funkcję pro-apoptotycznych białek BH3-only. Związki te wiążą się z anty-apoptotycznymi białkami z rodziny BCL-2, wypierając endogenne białka BH3-only i/lub wielodomenowe białka pro-apoptotyczne, w ten sposób bezpośrednio indukując śmierć komórek na drodze apoptozy (Wei i in., 2020). Jednym z przykładów mimetyków BH3 jest wenetoklaks (ABT-199), wysoce selektywny, doustny inhibitor białka BCL-2, zatwierdzony w 2020 roku do stosowania w terapii AML u dorosłych, którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii. Lek jest stosowany w połączeniu z lekami hipometylującymi (azacytydyną lub decytabiną) lub z niskodawkową cytarabiną (LDAC) (Mihalyova i in., 2018). Mechanizm działania wenetoklaksu polega na jego wiązaniu się z rowkiem hydrofobowym w anty-apoptotycznym białku BCL-2, co prowadzi do uwolnienia pro-apoptotycznych białek BH3-only, np. BIM. One z kolei aktywują pro-apoptotyczne białka BAX i BAK, które zmieniają swoją konformację, oligomeryzują i doprowadzają do aktywacji apoptozy na szlaku wewnętrznym (Mihalyova i in., 2018; Wei i in., 2020). Jest to skuteczna strategia terapeutyczna, która przywraca wrażliwość na sygnały śmierci w nieprawidłowych blastach białaczkowych. Wenetoklaks zmienił sposób leczenia AML, stając się nowym standardem dla pacjentów w podeszłym wieku lub z chorobami współistniejącymi (Moshe i in., 2025). Ograniczeniem terapii wenetoklaksem pozostaje jednak możliwość rozwoju oporności na leczenie, wynikającej między innymi ze zwiększonej ekspresji innych białek anty-apoptotycznych, takich jak MCL-1 oraz BCL-xL (Liu i in., 2022). Z tego względu obecnie prowadzone są badania nad terapiami skojarzonymi, obejmującymi między innymi łączenie wenetoklaksu z innymi lekami celowanymi lub z immunoterapią w celu przełamania oporności i zwiększenia skuteczności leczenia AML.

Inne terapie celowane w badaniach przedklinicznych i klinicznych – *CEBPA*, *DNMT3A* i *TP53*

W przypadku mutacji w genach takich jak *CEBPA*, *DNMT3A* oraz *TP53* nie są obecnie dostępne leki celowane zatwierdzone do stosowania klinicznego, natomiast intensywnie prowadzone są badania przedkliniczne i kliniczne nad nowymi strategiami terapeutycznymi ukierunkowanymi na te zmiany molekularne. W odniesieniu do AML z mutacjami w genie *CEBPA* zainteresowanie budzą strategie terapeutyczne modulujące proces różnicowania komórek białaczkowych. *C/EBPα*, jest kluczowym czynnikiem transkrypcyjnym regulującym różnicowanie granulocytarne, a w AML z biallelicznymi mutacjami w genie *CEBPA* dochodzi do obniżenia ekspresji jego sygnatury genowej, co odzwierciedla zaburzenia programu transkrypcyjnego i utrzymanie bloku różnicowania. Wykazano, iż inhibitory deacetylaz histonowych (np. chidamid) mogą reaktywować tę sygnaturę oraz promować różnicowanie komórek białaczkowych. Obiecujące wyniki uzyskano również dla inhibitorów szlaku JAK/STAT, takich jak ruksolitynib (Liss i in., 2014; Su i in., 2022).

Nieprawidłowe wzorce metylacji DNA u pacjentów cierpiących na AML z mutacją w genie *DNMT3A* mogą być farmakologicznie odwrócone poprzez zastosowanie inhibitorów metylotransferaz DNA, takich jak azacytydyna czy decytabina. Leki te prowadzą do globalnej hipometylacji genomu i częściowego odwrócenia patologicznych zmian epigenetycznych, charakterystycznych dla nowotworów. Efekt ten sprzyja ponownej ekspresji wyciszonych genów supresorowych oraz przywróceniu kontroli proliferacji i różnicowania komórek białaczkowych (Stomper i in., 2021). Oprócz tego typu terapii, obecnie są również badane bardziej selektywne strategie epigenetyczne, ukierunkowane na molekularne konsekwencje mutacji w genie *DNMT3A*. Rekrutacja *DNMT3A* do określonych regionów chromatyny jest częściowo zależna od obecności specyficznych modyfikacji histonów, które pełnią funkcję sygnałów kierujących enzym do DNA. W przypadku mutacji w genie *DNMT3A* dochodzi do zaburzenia interakcji z kompleksami regulatorowymi chromatyny, takimi jak PRC1 i PRC2, co skutkuje nieprawidłowym wyciszeniem genów różnicowania w linii mieloidalnej.

Z tego względu są testowane inhibitory enzymów modyfikujących histony, np. metylotransferazy H3K9, które mogą modulować nieprawidłową rekrutację DNMT3A mut do chromatyny i tym samym ograniczać jego patogenne działanie. Takie podejście pozwala na bardziej precyzyjną korektę zaburzeń epigenetycznych niż nieselektywna globalna hipometylacja (Huang i in., 2024).

Opcje terapeutyczne w AML z mutacją w genie *TP53* są bardzo ograniczone. Pacjenci z tą mutacją wykazują ograniczoną odpowiedź na konwencjonalną chemioterapię oraz allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych (Shin, 2023). Obecne badania koncentrują się na dwóch głównych strategiach. Pierwsza z nich to zastosowanie cząsteczki APR-246 (eprenetapopt), która poprzez przywracanie prawidłowej konformacji zmutowanego białka p53 oraz indukcję stresu oksydacyjnego, selektywnie promuje apoptozę w komórkach nowotworowych (Sallman i in., 2021). Największy potencjał terapeutyczny eprenetapopt wykazuje w skojarzeniu z azacytydyną (Fleischmann i in., 2021; Maslah i in., 2020). W związku z istotną rolą osi p53-MDM2 w patogenezie AML z zachowanym prawidłowym genem *TP53*, rozwijana jest również strategia terapeutyczna, mająca na celu reaktywację funkcji p53 poprzez blokowanie interakcji z MDM2. Idasanutlin (RG7388) jest selektywnym antagonistą MDM2, który hamuje wiązanie MDM2 z p53, prowadząc do stabilizacji i akumulacji aktywnego białka p53 w komórce. W efekcie p53 odzyskuje zdolność do pełnienia swoich funkcji supresorowych (Khurana i Shafer, 2019).

DOKĄD ZMIERZA LECZENIE AML?

Współczesne leczenie ostrej białaczki szpikowej stopniowo odchodzi od jednolitych i intensywnych schematów chemioterapii na rzecz podejścia bardziej spersonalizowanego, które przede wszystkim jest związane z indywidualnym profilem molekularnym pacjenta oraz biologią choroby. Jest to możliwe dzięki rozwojowi zaawansowanych technik biologii molekularnej, które pozwoliły na zsekwencjonowanie genomów pacjentów cierpiących na AML i zrozumienie samego procesu leukemogenezy (Connor i in.,

2025). Przyczyniły się one również do istotnego postępu w opracowaniu i rozwoju nowych leków, celujących w konkretne zaburzenia molekularne. Istotne jest, iż terapia celowana może być stosowana jako monoterapia dla pacjentów AML z konkretnymi mutacjami, którzy mają nawrotową postać choroby lub nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii. Należy jednak pamiętać, iż w takim przypadku efektywność terapii celowanej może być znacznie ograniczona z powodu rozwoju oporności na leczenie, dlatego optymalne wyniki daje w szczególności łączenie terapii celowanej z chemioterapią lub lekami hypometylującymi. Przykładowo, łączenie azacytydyny z wenetoklaksem realnie poprawiło wyniki leczenia i jakość życia u osób starszych, które nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii (Fleischmann i in., 2021). Główne kierunki rozwoju terapii celowanej w AML obejmują syntezę i optymalizację inhibitorów kluczowych elementów patogenezy choroby oraz projektowanie skutecznych terapii skojarzonych. Ma to na celu zwiększenie trwałości odpowiedzi i ograniczenie rozwoju oporności.

Niezależnie od postępów w zakresie terapii celowanej, w ostatnich latach odnotowuje się również istotny rozwój strategii immunoterapeutycznych, które oferują możliwość ukierunkowania odpowiedzi immunologicznej przeciwko komórkom nowotworowym. Immunoterapia AML obejmuje różnorodne podejścia, takie jak zastosowanie przeciwciał monoklonalnych (mAbs) i koniugatów przeciwciało–lek (ADC z ang. *Antibody-Drug Conjugate*), modulację odpowiedzi immunologicznej poprzez inhibitory punktów kontrolnych oraz terapie komórkowe oparte na genetycznie modyfikowanych limfocytach T (terapia CAR-T). Strategie te są na różnym etapie badań przedklinicznych lub klinicznych, a niektóre z nich zostały zatwierdzone do zastosowania klinicznego. Przykładowo, gemtuzumab ozogamycyny (GO) zajmuje istotne miejsce w onkologii jako pierwszy w historii ADC, który został dopuszczony do leczenia AML w 2000 roku, kolejno wycofany z rynku w 2010 roku z powodu problemów z bezpieczeństwem (hepatotoksyczność), a następnie ponownie zatwierdzony w 2017 roku w zmienionym schemacie dawkowa-

nia. GO składa się z przeciwciała monoklonalnego, skierowanego przeciwko antygenowi CD33, który połączony jest z kalicheamycyną, związkiem o wysokiej cytotoksyczności (Godwin i in., 2017). Należy zaznaczyć, iż antygen CD33 ulega ekspresji na komórkach blastycznych w 85–90% przypadków AML, dlatego jest istotnym celem w immunoterapii. Po związaniu GO z CD33, kompleks ten ulega internalizacji, a następnie w lizosomach dochodzi do uwolnienia kalicheamycyny, która indukuje pęknięcia nici DNA i apoptozę komórek białaczkowych. Obecnie GO znajduje zastosowanie w wybranych schematach leczenia AML oraz jest przedmiotem licznych badań klinicznych (Kayser i Levis, 2017; Swaminathan i Cortes, 2023). W kontekście terapii z zastosowaniem mAbs i ADC istotnym kierunkiem badań pozostaje wyróżnienie nowych celów (antygeny powierzchniowe) związanych z modulacją odpowiedzi układu odpornościowego przeciwko komórkom AML. Przykładowo, cząsteczki CD47, CD70 i CD123 zostały jak dotąd ocenione we wczesnych badaniach klinicznych (Fleischmann i in., 2021).

Równolegle intensywnie rozwijane są terapie komórkowe, w tym immunoterapia z wykorzystaniem komórek CAR-T. Terapia ta polega na genetycznym „przeprogramowaniu” limfocytów T w taki sposób, aby rozpoznawały określony antygen obecny na powierzchni komórek nowotworowych, niezależnie od prezentacji antygeny przez kompleks MHC (z ang. *Major Histocompatibility Complex* – główny układ zgodności tkankowej). Kiedy receptor CAR obecny na limfocytach T połączy się z docelowym białkiem, dochodzi do aktywacji limfocytów T i ich proliferacji, co prowadzi do niszczenia komórek białaczkowych. Chociaż terapia CAR-T zrewolucjonizowała sposób leczenia nowotworów wywodzących się z linii limfoidalnej, znacznym wyzwaniem pozostaje leczenie AML. Skuteczność tej terapii w AML jest ograniczona przez trudności związane z identyfikacją odpowiednich antygenów docelowych i zaprojektowaniem receptorów umożliwiających skuteczne rozpoznawanie i bezpieczną eliminację komórek AML. W prowadzonych dotychczas bada-

niach wykazano, iż komórki CAR-T skierowane przeciwko FLT3, CD33 lub CD123 skutecznie eliminują blasty białaczkowe, jakkolwiek obecność tych antygenów również w prawidłowych komórkach linii mieloidalnej stwarza istotne ryzyko mielotoksyczności (Lin i Chen, 2018; Muhammad i in., 2017). Prowadzone są więc badania z wykorzystaniem modulacji farmakologicznej i inżynierii komórkowej w celu zwiększenia ekspresji antygeny docelowego w komórkach AML lub zminimalizowanie jego ekspresji w normalnych komórkach krwiotwórczych (Haubner i in., 2025).

PODSUMOWANIE

Ostra białaczka szpikowa jest wysoce heterogenną chorobą, charakteryzującą się licznymi zmianami na tle genetycznym i cytogenetycznym. Rozwój nowoczesnych technologii sekwencjonowania genomowego umożliwił identyfikację kluczowych zmian molekularnych napędzających leukemogenezę, co przełożyło się na rozwój terapii celowanych. Obok klasycznej chemioterapii, zatwierdzone przez FDA leki, takie jak midostauryna, wenetoklaks czy inhibitory IDH1/2, znacząco poprawiły wyniki leczenia pacjentów z AML. Jednak problem rozwoju oporności na monoterapie, zmusza do dalszych badań klinicznych, ukierunkowanych na poszukiwanie nowych celów molekularnych, optymalizację terapii skojarzonych oraz rozwój strategii immunoterapeutycznych. Lepsze poznanie mechanizmów molekularnych odpowiedzialnych za progresję choroby i rozwój lekooporności może w przyszłości przyczynić się do opracowania bardziej skutecznych i spersonalizowanych strategii terapeutycznych, a tym samym poprawy rokowania oraz jakości życia pacjentów z AML.

OŚWIADCZENIE AUTORÓW

JU i MO wspólnie opracowały koncepcję pracy i deklarują wkład w powstanie artykułu. Obie autorki zaakceptowały kolejność autorów i ostateczną wersję artykułu oraz deklarują brak konfliktu interesów.

BIBLIOGRAFIA

- Ally, F., Chen, X., 2024. Acute Myeloid Leukemia: Diagnosis and Evaluation by Flow Cytometry. *Cancers* 16(22), 3855.
<https://doi.org/10.3390/cancers16223855>
- Ambinder, A.J., Levis, M., 2021. Potential targeting of FLT3 acute myeloid leukemia. *Haematologica* 106(3), 671–681.
<https://doi.org/10.3324/haematol.2019.240754>
- An, Z.Y., Zhang, X.H., 2024. Menin inhibitors for acute myeloid leukemia: latest updates from the 2023 ASH Annual Meeting. *Journal of Hematology & Oncology* 17(1), 52.
<https://doi.org/10.1186/s13045-024-01573-2>
- Andreeff, M., Jiang, S., Zhang, X., Konopleva, M., Estrov, Z., i in., 1999. Expression of Bcl-2-related genes in normal and AML progenitors: changes induced by chemotherapy and retinoic acid. *Leukemia* 13(11), 1881–1892.
<https://doi.org/10.1038/sj.leu.2401573>
- Appelbaum, F.R., Gundacker, H., Head, D.R., Slovak, M.L., Willman, C.L., i in., 2006. Age and acute myeloid leukemia. *Blood* 107(9), 3481–3485.
<https://doi.org/10.1182/blood-2005-09-3724>
- Arwanih, E.Y., Louisa, M., Rinaldi, I., Wanandi, S.I., 2022. Resistance Mechanism of Acute Myeloid Leukemia Cells Against Daunorubicin and Cytarabine: A Literature Review. *Cureus* 14(12), e33165.
<https://doi.org/10.7759/cureus.33165>
- Aubrey, B.J., Strasser, A., Kelly, G.L., 2016. Tumor-suppressor functions of the TP53 pathway. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 6(5), a026062.
<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a026062>
- Choudhary, C., Schwäble, J., Brandts, C., Tickenbrock, L., Sargin, B., i in., 2005. AML-associated FLT3 kinase domain mutations show signal transduction differences compared with FLT3 ITD mutations. *Blood* 106(1), 265–273.
<https://doi.org/10.1182/blood-2004-07-2942>
- Connor, M.P., Barsouk, A., Elghawy, O., Lai, C., 2025. Advancements in targeted therapies for acute myeloid leukemia. *Current Opinion in Pharmacology* 87, 102604.
<https://doi.org/10.1016/j.coph.2025.102604>
- Dali, S.A., Al-Mashdali, A.F., Kalfah, A., Mohamed, S.F., 2025. Menin inhibitors in KMT2A-rearranged and NPM1-mutated acute leukemia: A scoping review of safety and efficacy. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 213, 104783.
<https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2025.104783>
- Davis, A.S., Viera, A.J., Mead, M.D., 2014. Leukemia: an overview for primary care. *American Family Physician* 89(9), 731–738.
- De Kouchkovsky, I., Abdul-Hay, M., 2016. Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update. *Blood Cancer Journal* 6(7), e441.
<https://doi.org/10.1038/bcj.2016.50>
- Ediriwickrema, A., Aleshin, A., Reiter, J.G., Corces, M.R., Köhnke, T., i in., 2020. Single-cell mutational profiling enhances the clinical evaluation of AML MRD. *Blood Advances* 4(5), 943–952.
<https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019001181>
- Eguchi, M., Minami, Y., Kuzume, A., Chi, S., 2020. Mechanisms underlying resistance to FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia. *Biomedicines* 8(8), 245.
<https://doi.org/10.3390/biomedicines8080245>
- Fischer, M.A., Friedlander, S.Y., Arrate, M.P., Chang, H., Gorska, A.E., i in., 2020. Venetoclax response is enhanced by selective inhibitor of nuclear export compounds in hematologic malignancies. *Blood Advances* 4(3), 586–598.
<https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000359>
- Fleischmann, M., Schnetzke, U., Hochhaus, A., Scholl, S., 2021. Management of Acute Myeloid Leukemia: Current Treatment Options and Future Perspectives. *Cancers* 13(22), 5722.
<https://doi.org/10.3390/cancers13225722>
- Godwin, C.D., Gale, R.P., Walter, R.B., 2017. Gemtuzumab ozogamicin in acute myeloid leukemia. *Leukemia* 31(9), 1855–1868.
<https://doi.org/10.1038/leu.2017.187>
- Haubner, S., Subklewe, M., Sadelain, M., 2025. Honing CAR T cells to tackle acute myeloid leukemia. *Blood* 145(11), 1113–1125.
<https://doi.org/10.1182/blood.2024024063>
- Huang, G., Cai, X., Li, D., 2024. Significance of targeting DNMT3A mutations in AML. *Annals of Hematology* 104(3), 1399–1414.
<https://doi.org/10.1007/s00277-024-05885-8>
- Kale, J., Osterlund, E.J., Andrews, D.W., 2018. BCL-2 family proteins: changing partners in the dance towards death. *Cell Death & Differentiation* 25(1), 65–80.
<https://doi.org/10.1038/cdd.2017.186>

- Kayser, S., Levis, M.J., 2017. Advances in targeted therapy for acute myeloid leukaemia. *British Journal of Haematology* 180(4), 484–500.
<https://doi.org/10.1111/bjh.15032>
- Kelly, L.M., Gilliland, D.G., 2002. Genetics of myeloid leukemias. *Annual Review of Genomics and Human Genetics* 3, 179–198.
<https://doi.org/10.1146/annurev.genom.3.032802.115046>
- Khurana, A., Shafer, D.A., 2019. MDM2 antagonists as a novel treatment option for acute myeloid leukemia: perspectives on the therapeutic potential of idasanutlin (RG7388). *OncoTargets and Therapy* 12, 2903–2910.
<https://doi.org/10.2147/OTT.S172315>
- Lagunas-Rangel, F.A., Chávez-Valencia, V., Gómez-Guijosa, M.Á., Cortes-Penagos, C., 2017. Acute Myeloid Leukemia—Genetic Alterations and Their Clinical Prognosis. *International Journal of Hematology-Oncology and Stem Cell Research* 11(4), 328–339.
- Lee, D., Koo, B., Kim, S., Lee, J., Park, J., i in., 2025. Increased local DNA methylation disorder in AMLs with DNMT3A-destabilizing variants and its clinical implication. *Nature Communications* 16, 560.
<https://doi.org/10.1038/s41467-024-55691-z>
- Leksykon Chorób, 2025. Ostra białaczka szpikowa – Diagnostyka i diagnoza.
<https://leksykon.com.pl/leksykon-chorob/ostra-bialaczka-szpikowa-2/diagnostyka-i-diagnoza/>
- Levis, M., 2017. Midostaurin approved for FLT3-mutated AML. *Blood* 129(26), 3403–3406.
<https://doi.org/10.1182/blood-2017-05-782292>
- Lin, M., Chen, B., 2018. Advances in the drug therapies of acute myeloid leukemia (except acute promyelocytic leukemia). *Drug Design, Development and Therapy* 12, 1009–1017.
<https://doi.org/10.2147/DDDT.S161199>
- Liu, J., Chen, Y., Yu, L., Yang, L., 2022. Mechanisms of Venetoclax Resistance and Solutions. *Frontiers in Oncology* 12, 1005659.
<https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1005659>
- Liss, A., Ooi, C.H., Zjablovskaja, P., Benoukraf, T., Radoska, H.S., i in., 2014. The gene signature in CCAAT-enhancer-binding protein α dysfunctional acute myeloid leukemia predicts responsiveness to histone deacetylase inhibitors. *Haematologica* 99(4), 697–705.
<https://doi.org/10.3324/haematol.2013.093278>
- Maslah, N., Salomao, N., Drevon, L., Verger, E., Partouche, N., i in., 2020. Synergistic effects of PRIMA-1Met (APR-246) and 5-azacitidine in TP53-mutated myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. *Haematologica* 105(6), 1539–1551.
<https://doi.org/10.3324/haematol.2019.218453>
- Meshinchi, S., Appelbaum, F.R., 2009. Structural and functional alterations of FLT3 in acute myeloid leukemia. *Clinical Cancer Research* 15(13), 4263–4269.
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-1123>
- Meyer, S.C., Levine, R.L., 2014. Translational implications of somatic genomics in acute myeloid leukemia. *The Lancet Oncology* 15(9), e382–e394.
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70008-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70008-7)
- Mihalyova, J., Jelinek, T., Growkova, K., Hrdinka, M., Simicek, M., i in., 2018. Venetoclax: A new wave in hematocology. *Experimental Hematology* 61, 10–25.
<https://doi.org/10.1016/j.exphem.2018.02.002>
- Morita, K., Wang, F., Jahn, K., Hu, T., Tanaka, T., i in., 2020. Clonal evolution of acute myeloid leukemia revealed by high-throughput single-cell genomics. *Nature Communications* 11(1), 5327.
<https://doi.org/10.1038/s41467-020-19119-8>
- Moshe, Y., Levi, M., Gat, R., Fridberg, G., Grossberger, O., i in., 2025. Treatment of acute myeloid leukemia patients over the age of 80 with venetoclax and azacitidine. *Blood* 146(Supplement 1), 3409–3409.
<https://doi.org/10.1182/blood-2025-3409>
- Muhammad, N., Mao, Q., Xia, H., 2017. CAR T-cells for cancer therapy. *Biotechnology & Genetic Engineering Reviews* 33(2), 190–226.
<https://doi.org/10.1080/02648725.2018.1430465>
- Nerlov, C., 2004. C/EBP α mutations in acute myeloid leukaemias. *Nature Reviews Cancer* 4, 394–400.
<https://doi.org/10.1038/nrc1363>
- Nemkov, T., D'Alessandro, A., Reisz, J.A., 2019. Metabolic underpinnings of leukemia pathology and treatment. *Cancer Reports* 2(2), e1139.
<https://doi.org/10.1002/cnr2.1139>
- Ni, H., Shi, Y., Wang, M., Ji, C., 2025. Analysis of global, regional, and national burden and attributable risk factors of acute lymphoblastic leukemia and acute myeloid leukemia from 1990 to 2021. *PLoS One* 20(9), e0330479.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0330479>
- Prochazka, K.T., Pregartner, G., Rücker, F.G., Heitzer, E., Pabst, G., i in., 2019. Clinical implications of sub-

- clonal TP53 mutations in acute myeloid leukemia. *Haematologica* 104(3), 516–523.
<https://doi.org/10.3324/haematol.2018.205013>
- Rahmé, R., Braun, T., Manfredi, J.J., Fenaux, P., 2023. TP53 Alterations in Myelodysplastic Syndromes and Acute Myeloid Leukemia. *Biomedicines* 11(4), 1152.
<https://doi.org/10.3390/biomedicines11041152>
- Romer-Seibert, J.S., Meyer, S.E., 2021. Genetic heterogeneity and clonal evolution in acute myeloid leukemia. *Current Opinion in Hematology* 28(1), 64–70.
<https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000626>
- Russler-Germain, D.A., Spencer, D.H., Young, M.A., Lamprecht, T.L., Miller, C.A., i in., 2014. The R882H DNMT3A mutation associated with AML dominantly inhibits wild-type DNMT3A by blocking its ability to form active tetramers. *Cancer Cell* 25(4), 442–454.
<https://doi.org/10.1016/j.ccr.2014.02.010>
- Rücker, F.G., Schlenk, R.F., Bullinger, L., Kayser, S., Telleanu, V., i in., 2012. TP53 alterations in acute myeloid leukemia with complex karyotype correlate with specific copy number alterations, monosomal karyotype, and dismal outcome. *Blood* 119(9), 2114–2121.
<https://doi.org/10.1182/blood-2011-08-375758>
- Sallman, D.A., DeZern, A.E., Garcia-Manero, G., Steensma, D.P., Roboz, G.J., i in., 2021. Eprexapopt (APR-246) and azacitidine in TP53-mutant myelodysplastic syndromes. *Journal of Clinical Oncology* 39, 1584–1594.
<https://doi.org/10.1200/JCO.20.02341>
- Schlegelberger, B., Mecucci, C., Wlodarski, M., 2021. Review of guidelines for the identification and clinical care of patients with genetic predisposition for hematological malignancies. *Familial Cancer* 20(4), 295–303.
<https://doi.org/10.1007/s10689-021-00263-z>
- Schlenk, R.F., Döhner, H., 2013. Genomic applications in the clinic: use in treatment paradigm of acute myeloid leukemia. *Hematology American Society of Hematology Education Program* 2013, 324–330.
<https://doi.org/10.1182/asheducation-2013.1.324>
- Sharma, N., Liesveld, J.L., 2023. NPM1 Mutations in AML—The Landscape in 2023. *Cancers* 15(4), 1177.
<https://doi.org/10.3390/cancers15041177>
- Shin, D.-Y., 2023. TP53 Mutation in Acute Myeloid Leukemia: An Old Foe Revisited. *Cancers* 15, 4816.
<https://doi.org/10.3390/cancers15194816>
- Stomper, J., Rotondo, J.C., Greve, G., Lübbert, M., 2021. Hypomethylating agents (HMA) for the treatment of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes: mechanisms of resistance and novel HMA-based therapies. *Leukemia* 35(7), 1873–1889.
<https://doi.org/10.1038/s41375-021-01218-0>
- Stone, R.M., Manley, P.W., Larson, R.A., Capdeville, R., 2018. Midostaurin: its odyssey from discovery to approval for treating acute myeloid leukemia and advanced systemic mastocytosis. *Blood Advances* 2(4), 444–453.
<https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2017011080>
- Su, L., Shi, Y.Y., Liu, Z.Y., Gao, S.J., 2022. Acute Myeloid Leukemia With CEBPA Mutations: Current Progress and Future Directions. *Frontiers in Oncology* 12, 806137.
<https://doi.org/10.3389/fonc.2022.806137>
- Swaminathan, M., Cortes, J.E., 2023. Update on the role of gemtuzumab-ozogamicin in the treatment of acute myeloid leukemia. *Therapeutic Advances in Hematology* 14, 20406207231154708.
<https://doi.org/10.1177/20406207231154708>
- Takahashi, S., 2011. Current findings for recurring mutations in acute myeloid leukemia. *Journal of Hematology & Oncology* 4, 36.
<https://doi.org/10.1186/1756-8722-4-36>
- Tamamyan, G., Kadia, T., Ravandi, F., Borthakur, G., Cortes, J., i in., 2017. Frontline treatment of acute myeloid leukemia in adults. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 110, 20–34.
<https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.12.004>
- Vives, S., Quintela, D., Morgades, M., Cano-Ferri, I., Serano, A., i in., 2024. Salvage therapy with second-generation inhibitors for FLT3 mutated acute myeloid leukemia: A real-world study by the CETLAM and PETHEMA Groups. *Cancers* 16(23), 4028.
<https://doi.org/10.3390/cancers16234028>
- Wang, E.S., Smith, B.D., Patel, S.A., Garcia-Manero, G., Stevens, L., i in., 2025. Ziftomenib in relapsed or refractory NPM1-mutated AML. *Journal of Clinical Oncology* 43, 3381–3390.
<https://doi.org/10.1200/JCO-25-01694>
- Wei, Y., Cao, Y., Sun, R., Cheng, L., Xiong, X., i in., 2020. Targeting Bcl-2 proteins in acute myeloid leukemia. *Frontiers in Oncology* 10, 584974.
<https://doi.org/10.3389/fonc.2020.584974>
- WHO, 2025a. Cancer – fact sheet.
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

WHO, 2025b. Leukaemia – fact sheet (GLOBOCAN).
<https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/36-leukaemia-fact-sheet.pdf>

WHO, 2025c. Poland – fact sheet (GLOBOCAN).
<https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/616-poland-fact-sheet.pdf>

Wojciechowska, U., Didkowska, J., Barańska, K., Miklewska, M., Michałek, I., i in., 2024. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2022 roku.

https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2025-02/Nowotwory_2022.pdf

Zhuang, X., Pei, H.Z., Li, T., Huang, J., Guo, Y., Zhao, Y., i in., 2022. The Molecular Mechanisms of Resistance to IDH Inhibitors in Acute Myeloid Leukemia. *Frontiers in Oncology* 12, 931462.

<https://doi.org/10.3389/fonc.2022.931462>