

## VAI TRÒ CỦA FMS-RELATED RECEPTOR TYROSINE KINASE 3 (FLT3) TRONG PHÁT SINH BỆNH BẠCH CẦU DÒNG TỬY CẤP TÍNH

**Nguyễn Trung Quân<sup>(1)</sup>, Hoàng Thành Chí<sup>(2)</sup>**

(1) Trường Đại học Khoa học Tự nhiên (VNU-HCM); (2) Trường Đại học Thủ Dầu Một  
Ngày nhận bài 9/3/2023; Ngày gửi phản biện 30/3/2023; Chấp nhận đăng 02/5/2023

Liên hệ email: chiht@tdmu.edu.vn

<https://doi.org/10.37550/tdmu.VJS/2023.03.431>

### **Tóm tắt**

*FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3) hầu như chỉ biểu hiện trên các tế bào gốc máu và đóng vai trò quan trọng trong quá tồn tại, tăng sinh và phát triển của nhóm tế bào này. Những bất thường xảy ra liên quan đến tăng cường biểu hiện protein FLT3 hoặc đột biến gen FLT3 có thể là nguyên nhân phát sinh bệnh ung thư bạch cầu dòng tủy cấp tính (AML) và thường gắn liền với tiên lượng xấu. Một số các liệu pháp điều trị hướng đích FLT3 và tình hình nghiên cứu, ứng dụng trong điều trị lâm sàng cũng được cập nhật trong bài viết này.*

**Từ khóa:** AML, chất ức chế tyrosine kinase, FLT3, FMS-like tyrosine kinase 3

### **Abstract**

#### **THE ROLE OF FMS-RELATED RECEPTOR TYROSINE KINASE 3 (FLT3) IN THE PATHOGENESIS OF ACUTE MYELOGENOUS LEUKEMIA**

*FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3) is almost exclusively expressed on hematopoietic stem cells and is essential for their survival, proliferation, and development. Acute myeloid leukaemia (AML) may be caused by abnormalities associated with overexpression of the FLT3 protein or mutations in the FLT3 gene, which are frequently associated with a poor prognosis. In addition, some FLT3-targeted therapies, research, and clinical applications are updated.*

### **1. Thụ thể FMS – like tyrosine kinase 3 (FLT3)**

FMS-like tyrosine kinase 3 (Flk2/CD-135, sau gọi là FLT3) là một thụ thể tyrosine kinase (TK) thuộc lớp III, hầu như chỉ biểu hiện trên các tế bào gốc máu và đóng vai trò quan trọng trong quá trình tồn tại, tăng sinh và phát triển của nhóm tế bào này (Kazi và nnk., 2019). Gen mã hoá FLT3 nằm ở locus 13q12.2 phân mảnh thành 24 vùng exon mã hoá cho protein FLT3 dài 993 amino acid (Yang và nnk., 2020). Gen *FLT3* được phân lập

lần đầu bởi Rosnet (1991) từ mẫu nhau thai (Rosnet và *nnk.*, 1991). Trong giai đoạn này, một nhóm nghiên cứu khác cũng phát hiện gen *FLT3* một cách độc lập ở quần thể tế bào gan ở thai nhi và gọi gen này là *foetal liver kinase-2 (Flk-2)* (Maroc và *nnk.*, 1993). Ở điều kiện bình thường, protein FLT3 tồn tại ở hai dạng gồm dạng protein đường hoá dính trên màng tế bào có khối lượng 158–160 kDa và dạng FLT3 không đường hoá, trôi tự do trong tế bào chất có khối lượng 130–143 kDa (Markovic và *nnk.*, 2005). Thụ thể FLT3 được biểu hiện mạnh trên màng tế bào ở tế bào gốc tạo máu và mất biểu hiện sau khi tế bào đã biệt hoá (Maroc và *nnk.*, 1993). Mặc dù mRNA *FLT3* được tìm thấy biểu hiện trên cả mô tạo máu và mô không tạo máu, song protein FLT3 chỉ được tìm thấy phổ biến nhất trong vi môi trường mô tủy xương (Hannum và *nnk.*, 1994). Ngoài tủy xương, FLT3 cũng được phát hiện trên một số quần thể tế bào khác gồm tế bào não, tế bào nhau thai, tuyến sinh dục, tuy nhiên chức năng của thụ thể trên các quần thể này là chưa được xác định (Matthews và *nnk.*, 1991). Cấu trúc của FLT3 được xác định gồm 4 miền protein: miền ngoại bào có cấu trúc kháng thể, miền xuyên màng tế bào, miền cận màng (JMD) và miền tyrosine kinase nội bào (TKD) (Griffith và *nnk.*, 2004). Miền TKD bị gián đoạn bởi các cấu trúc KID (kinase insert domain) hình thành hai phân miền kinase gồm TK1 (kinase domain 1, hay gọi là N lobe) và TK2 (kinase domain 2, hay gọi là C lobe) (Staudt và *nnk.*, 2018). Các đột biến trên *FLT3* được ghi nhận là liên quan mật thiết với bệnh sinh AML chiếm khoảng 30% số ca bệnh được ghi nhận, trong đó đột biến lặp đoạn liền kề (internal tandem duplication – ITD) trong miền JMD và đột biến điểm trên vùng hoạt tính kinase có vai trò quan trọng trong bệnh sinh AML (Gruber và *nnk.*, 2018). Đột biến trên FLT3 gây ra tiên lượng xấu về tình trạng bệnh của bệnh nhân AML, trên thực tế ngay cả trong trường hợp không mang đột biến trên gen, sự biểu hiện quá mức FLT3 cũng cho thấy gây ra tác động xấu đến thời gian sống tổng thể của bệnh nhân (Levis, 2011). Người ta ghi nhận được có khoảng 10 -15% bệnh nhân AML có biểu hiện vượt mức FLT3 không mang đột biến trên gen mã hoá (Riccioni và *nnk.*, 2011).

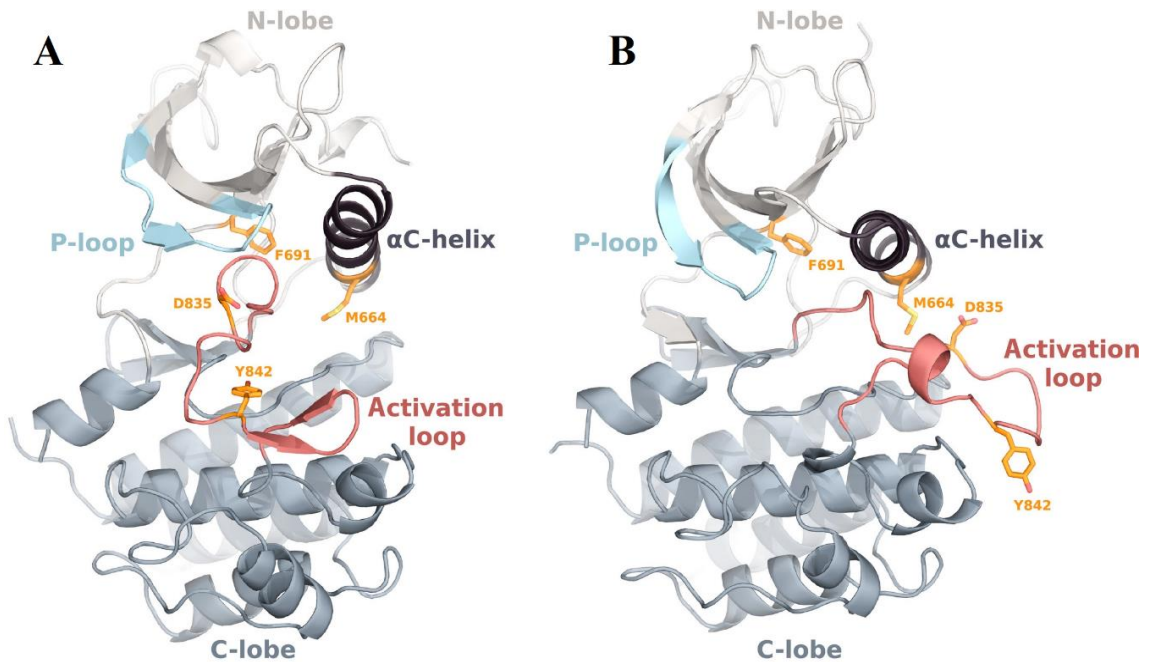
## 2. Phôi tử FLT3 (FLT3 ligand - FL)

Phôi tử FL là cytokine đóng vai trò quan trọng trong quá trình kích thích tăng sinh và biệt hoá các tế bào gốc tạo máu trong quá trình trưởng thành của chúng, cho tới hiện tại FLT3 là thụ thể duy nhất được ghi nhận là tương tác với cytokine này (Tsapogas và *nnk.*, 2017). Tác động kích thích của FL được ghi nhận là hiệp đồng với các cytokine khác như G-CSF, GM-CSF, IL-3 hoặc SCF trong quá trình gây biệt hoá tế bào gốc máu mà không tác động một cách riêng rẽ (Pixley và *nnk.*, 2010). Trong sự trưởng thành của tế bào gốc máu, FL không có tác động hoặc tác động rất hạn chế lên sự biệt hoá hồng cầu và dòng megakaryocyte trong quá trình hình thành tiểu cầu (Pixley và *nnk.*, 2010). Protein FL được tổng hợp dưới chủ yếu dạng phân tử xuyên màng hoặc một phần nhỏ kết dính với chất nền ngoại bào (Wodnar-Filipowicz, 2003). Sự phân cắt protein là quá trình bắt buộc để có thể hình thành FL dạng hoạt động kích thích FLT3 trong quá trình biệt hoá tế

bào gốc tạo máu (Capitano và *nnk.*, 2017). Sự hình thành bộ ba kết thúc sớm hoặc thay thế đoạn liên quan đến exon thứ 6 trong quá trình cắt nối mRNA tạo ra dạng protein hoà tan (Wilson và *nnk.*, 2021). Khác với sự biểu hiện hạn chế của protein FLT3, sự biểu hiện của FL được ghi nhận là khá phổ biến trên hầu hết các mô trong cơ thể trừ các mô trên não (Stirewalt và *nnk.*, 2003). Sự đồng biểu hiện của FL và FLT3 tại chỗ được dự đoán đóng vai trò quyết định quá trình tồn tại và tăng sinh của các tế bào bạch cầu non (Meierhoff và *nnk.*, 1995).

### 3. Hoạt hoá và truyền tín hiệu thông qua FLT3

Là một TK, tín hiệu của FLT3 có vai trò quan trọng trong quá trình tồn tại, tăng sinh và biệt hoá của tế bào và được kiểm soát hoạt động chặt chẽ (Anh, 2018). Tương tự các TK khác, hoạt tính kinase của FLT3 đến từ sự phosphoryl hoá tyrosine trên vùng hoạt động (Activation loop – A-loop) (Weiss và *nnk.*, 1998). Sự phosphoryl hoá kích hoạt TK2 thường xảy ra trên từ một tới ba tyrosine thuộc vùng A-loop, trên FLT3 vị trí tyrosine duy nhất chưa được phosphoryl hoá nằm ở vị trí Tyr842 (Griffith và *nnk.*, 2004). Tyr842 trên FLT3 có nhánh phụ phenol hướng thẳng vào vị trí hoạt hoá được cố định bằng liên kết hydro với Asp811, và liên kết ion với Arg834 (Griffith và *nnk.*, 2004). Cấu trúc liên kết giúp giữ vị trí của A-loop che chắn vùng bám của ATP trên TK1 dẫn đến sự bất hoạt FLT3 (Bona và *nnk.*, 2021). Trong trạng thái này, miền TK1 được giữ cố định khỏi miền TK2, ngược lại trong trạng thái hoạt động, miền TK1 được xoay về gần TK2 cho phép hình thành vùng hoạt tính, ATP sẽ bám lên TK1 và cơ chất bám trên TK2 (Griffith và *nnk.*, 2004). Vị trí cố định của TK1 và TK2 được đảm bảo bởi miền cận màng với cấu trúc gồm 3 motif: JM-B (binding motif), JM-S (Switching motif) và JM-Z (Zipper motif), trong đó JM-B đóng vai trò cốt lõi trong việc duy trì trạng thái bất hoạt của FLT3 (Griffith và *nnk.*, 2004). JM-B được phủ bởi các cấu trúc khác của miền làm cho 76 % diện tích bề mặt motif không tiếp xúc với các nhân tố bên ngoài, Tyr572 trong motif đóng vai trò quan trọng trong việc cố định cấu trúc kín của vùng này bằng liên kết hydro với Glu661 và liên kết ion với Lys644, Tyr572 hoạt động tương tự như Tyr842 ở vùng TK2 (Griffith và *nnk.*, 2004). Sự phosphoryl hoá tyrosine thuộc JMD làm cho cấu trúc không được gấp cuộn đúng dẫn tới sự kết hợp hai miền TK1 và TK2 và điều này cho phép hoạt tính kinase được kích hoạt (Grafone và *nnk.*, 2012). Quá trình phosphoryl hoá nội sinh trên các tyrosine được xem là kết quả của quá trình dimer hoá thụ thể gây ra do sự liên kết với FL (Grafone và *nnk.*, 2012). 5-15 phút sau khi tương tác với FL, sự phosphoryl hóa FLT3 sẽ được diễn ra, và sau khoảng 20 phút tính từ lúc hình thành, phức hợp FL-FLT3 sẽ bị phân hủy (Grafone và *nnk.*, 2012). Lúc này, enzyme tyrosine phosphatase sẽ loại bỏ các nhóm phosphate đưa JM về trạng thái gấp cuộn đúng, cuối cùng dẫn đến sự bất hoạt FLT3 (Grafone và *nnk.*, 2012). Sự tồn tại của FLT3 trên bề mặt tế bào được duy trì ở trạng thái đơn lẻ do hiệu ứng không gian hình thành bởi cấu trúc JMD, và thụ thể chỉ hình thành dạng dimer FLT3 khi có mặt của FL (Desikan và *nnk.*, 2022).



**Hình 1.** Cấu trúc miền hoạt tính kinase của FLT3 (Georgoulia và nnk., 2020): (A) Khi FLT3 trạng thái chưa hoạt động: vòng phenol trên tyrosine tại vị trí 842 trong trạng thái chưa hoạt hoá có vị trí hướng vào trong trung tâm miền TK1 (N-lobe) ngăn cản sự bám của ATP trên TK1. (B) Khi FLT3 ở trạng thái hoạt động: Sự phosphoryl hoá Tyr842 làm thay đổi cấu trúc không gian, vòng phenol được điều chỉnh xoay ly tâm vùng TK1 làm lộ vùng bám của ATP.

Sau khi được hoạt hóa, miền nội bào FLT3 sẽ tương tác với miền Src homology 2 (SH2) thuộc tiểu phần điều hoà p85 của protein phosphoinositol-3-kinase (Pi3K) tại các vị trí đặc hiệu. Pi3K hoạt hóa sẽ tiếp tục phosphoryl hóa các protein dẫn tín hiệu trên màng tế bào gồm PtdInst 4-phosphate (PtdInst(4)P) và PtdInst(4,5)P<sub>2</sub> thành các phân tử dẫn truyền thứ cấp PtdInst(3,4)P<sub>2</sub> và PtdInst(3,4,5)P<sub>3</sub> (Mitina và nnk., 2007). Các phân tử dẫn truyền thứ cấp trên có vị trí tương tác đặc biệt lên miền PH (pleckstrin homology domain) của một số protein tín hiệu mà điển hình là AKT (protein kinase B) (Zlotorynski, 2017). Đường truyền tín hiệu Pi3K/AKT là con đường quan trọng liên quan mật thiết đến các đáp ứng của tế bào trong quá trình tồn tại, chuyển hoá, tăng sinh và phát triển (Lee và nnk., 2011). Sự biểu hiện bất thường trên đường truyền Pi3K/AKT để lại nhiều hệ lụy bao gồm cả phát sinh ung thư, ngoài ra các nhân tố trong đường truyền cũng được nhận định như các mục tiêu quan trọng để tiên lượng và điều trị ung thư (Liu và nnk., 2009).

Quá trình hoạt hoá FLT3 cũng gây ra kích thích đường truyền tín hiệu MAPK (Desterke và nnk., 2011). Quá trình kích thích được khởi nguồn từ việc “bật” hay “tắt” của nhóm protein họ Ras (Köthe và nnk., 2013). Thực tế đã chứng minh sự hoạt hoá FLT3 dẫn đến “bật” trạng thái hoạt động của Ras, song con đường tương tác vẫn chưa được biết rõ (Köthe và nnk., 2013). Khác với (N-Ras) và (H-Ras), K-Ras thường được neo trên màng

tế bào và được phát hiện là nhạy cảm hơn trong việc nhận tín hiệu từ FLT3, đồng thời đây cũng là nhân tố quan trọng trong bệnh sinh AML (Köthe và *nnk.*, 2013). Khi ở trạng thái hoạt động Ras tham gia kích hoạt nhiều thành phần khác nhau nổi bật là Raf, Pi3K và cdc42. Raf là nhân tố kích hoạt các kinase họ MAPK bằng cách phosphoryl hoá các serine thuộc A-loop (Mitina, 2005). Ngoài ra transcription 5 (STAT5) cũng được nhận định là tín hiệu hạ lưu của FLT3 trong một số trường hợp (Mizuki và *nnk.*, 2000).

#### 4. Bất thường biểu hiện FLT3 trong ung thư bạch cầu cấp dòng tủy

Sự biểu hiện FLT3 được điều hoà bởi Homeobox A9 (Hoxa9), Meis Homeobox 1 (Meis1), Transcriptional activator Myb (c-Myb), Hairy and enhancer of split-1 (Hes1) và CCAAT-enhancer-binding proteins (C/EBP $\alpha$ ) (Staffas và *nnk.*, 2017). Trong đó yếu tố Hes1 đã được chứng minh là có tương tác trực tiếp lên promoter mã hoá cho FLT3 và ức chế hoạt động của promoter, do đó kiểm soát âm quá trình tổng hợp protein (Kato và *nnk.*, 2015). Sự biểu hiện quá mức FLT3 được ghi nhận hầu hết trong các ca AML chiếm hơn 93% tổng số tuy nhiên không ghi nhận biểu hiện trong bệnh CML (Meshinchi và *nnk.*, 2009). Ngoài AML, sự tăng cường biểu hiện FLT3 còn được ghi nhận như một dấu ấn bệnh khi được phát hiện trong hơn 80% ca ung thư bạch cầu dòng lympho định hướng lympho T và 100% ca định hướng lympho B (D. Kottaridis và *nnk.*, 2003). Sự biểu hiện FLT3 là khác nhau ở các dạng AML và được sắp xếp theo mức độ tăng dần biểu hiện như sau: M3 < M6 < M2 < M4 < M0 < M1 < M5 (Kuchenbauer và *nnk.*, 2005). Quá trình khuếch đại tín hiệu FLT3 không chỉ cho thấy sự thúc đẩy tăng sinh, giảm apoptosis mà còn kích thích quá trình biểu hiện FLT3 tự thân (Swords và *nnk.*, 2012). Mức độ biểu hiện FLT3 giữa các tế bào có và không mang đột biến trên gen *FLT3* được ghi nhận là không có sự khác biệt, các đột biến trên *FLT3* mang nhiều ý nghĩa hơn về tiên lượng bệnh (Ampasavate và *nnk.*, 2019). Do đó việc ghi nhận biểu hiện FLT3 được đề xuất là một dấu ấn chỉ thị cho bệnh AML và trong quá trình điều trị cần cân nhắc tác động thuốc trên cả FLT3-WT và FLT3 mang đột biến (Ampasavate và *nnk.*, 2019). Có hai dạng đột biến trên *FLT3* được ghi nhận xuất hiện với tần suất cao bao gồm đột biến lặp đoạn trong miền JMD (*internal tandem duplication - ITD*) chiếm khoảng 25% số ca AML và đột biến điểm trong miền kinase chiếm khoảng 7% (Grafone và *nnk.*, 2012).

Đột biến *FLT3-ITD* gắn liền với tiên lượng xấu trên bệnh nhân AML (Ampasavate và *nnk.*, 2019). Lần đầu tiên được phát hiện bởi Nakao và cộng sự khi nhóm nghiên cứu phát hiện các bất thường về kích thước sản phẩm PCR khác biệt giữa các bệnh nhân, vùng chênh lệch kích thước được xác định thuộc khu vực exon 14, exon 15 (Nakao và *nnk.*, 1996). Sự xuất hiện của đột biến *FLT3-ITD* làm mất cấu trúc vùng JMD, điều này gây mất hiệu ứng không gian chịu trách nhiệm duy trì sự độc lập của thụ thể, từ đó các thụ thể mang đột biến dễ dàng tạo cấu trúc dimer với nhau mà không cần tín hiệu từ phối tử FL (Meshinchi và *nnk.*, 2009). Bên cạnh đó, sự xuất hiện đột biến *FLT3-ITD* được ghi nhận gây tăng đường hoá protein được dự đoán là gia tăng mật độ FLT3 trên bề mặt tế bào (Reiter và *nnk.*, 2017). Sự tạo cấu trúc dimer liên tục của thụ thể làm khuếch đại tín hiệu nội bào

cho phép tế bào tăng sinh mạnh. Bên cạnh đó sự xuất hiện các tyrosine (đặc biệt tại vị trí 589 và 591) trong miền JMD do đột biến *FLT3-ITD* cũng tạo vị trí gắn đặc hiệu cho miền SH2 của STAT5 và kích hoạt đường truyền tín hiệu này (Choudhary và *nnk.*, 2007).

## 5. Liệu pháp điều trị nhắm đích FLT3

Bệnh nhân AML mang *FLT3-ITD* có tỉ lệ tái phát bệnh cao và tỉ lệ sống sót tổng thể giảm hơn so với nhóm bệnh không mang đột biến (Kiyoi và *nnk.*, 2005). Kích thước vùng lặp và số lần lặp trong trình tự *ITD* được đánh giá là gây ra ảnh hưởng xấu lên tình trạng bệnh (Park và *nnk.*, 2011). Kể từ khi có những phát hiện về vùng gen đột biến và các ảnh hưởng liên quan, liệu pháp gây ức chế lên FLT3 được đặt ra như một lựa chọn tối ưu trong điều trị AML. Đã có hơn 20 loại chất ức chế FLT3 được phát hiện và nghiên cứu, một số chúng được tiến hành thử nghiệm và ứng dụng lâm sàng. Các chất ức chế nổi bật được kể đến như sorafenib (BAY 43-9006), sunitinib (SU11248), midostaurin (PKC412), lestaurtinib (CEP-701), tandutinib (MLN518), ABT-869, AKN-032, KW-2449 và AC220, trong đó midostaurin là thuốc đầu tiên được FDA công nhận dùng trong điều trị AML (Lancet, 2015; Pratz và *nnk.*, 2009; Shankar và *nnk.*, 2007). Tùy theo phương thức hoạt động mà có thể chia thành hai nhóm bao gồm nhóm một là các chất ức chế vị trí bám ATP thường theo phương thức cạnh tranh và nhóm hai là các chất ức chế hoạt động kinase bằng cách khoá vùng hoạt hoá thụ thể, tuy nhiên đối với nhóm hai sẽ không hoạt động hiệu quả khi thụ thể bị thay đổi cấu trúc do đột biến (Desikan và *nnk.*, 2022). Dựa theo trạng thái liên kết thì các chất ức chế FLT3 cũng được chia thành hai nhóm, trong đó nhóm một (gồm midostaurin, crenolanib và gilteritinib) tham gia liên kết sau khi cấu trúc vùng TKD mở, trong khi nhóm hai (gồm quizartinib và sorafenib) chỉ liên kết với vùng kị nước gần vùng bám ATP trên TK1 khi cấu trúc TKD đóng (Gebru và *nnk.*, 2020). Có ba gốc acid amin được bảo tồn trên A-loop của FLT3 bao gồm Asp – Phe – Gly đóng vai trò trong tương tác với thuốc ức chế, trên thực tế đột biến thay thế Asp tại 835 bằng một acid amin mang tính kị nước sẽ gây ra ảnh hưởng lên hoạt động của các chất ức chế nhóm hai (Gebru và *nnk.*, 2020; Larrosa-Garcia và *nnk.*, 2017; Smith và *nnk.*, 2015). Do đó chất ức chế nhóm hai thường chỉ dùng trong các ca bệnh mang *FLT3-ITD* trong khi nhóm một được dùng phổ biến trên cả hai dòng đột biến (Gebru và *nnk.*, 2020). Mặc dù có sự thuyên giảm rõ rệt sau liệu trình điều trị, song tỉ lệ tái phát AML vẫn còn ở mức cao (Gebru và *nnk.*, 2020). Thống kê cho thấy không quá 30% số ca bệnh có thể sống sau 5 năm (Gebru và *nnk.*, 2020).

Việc sử dụng thuốc trở nên kém hiệu quả sau một thời gian điều trị, tình trạng kháng thuốc được nhận định là khá phổ biến trong quá trình điều trị nhắm đích FLT3 (Kiyoi, 2015). Sự kháng thuốc có thể diễn ra sơ cấp do đột biến xuất hiện trên FLT3 làm giảm hiệu lực của thuốc hay thứ cấp do sự thích nghi của tế bào (Hull và *nnk.*, 2020; Kiyoi, 2015). Giá trị IC50 của các thuốc kháng FLT3 tăng rõ rệt dưới sự xuất hiện các đột biến đơn lẻ cũng như sự kết hợp đột biến (Kiyoi, 2015). Đột biến trên vị trí F691 gây ra sự thay đổi vùng liên kết APT trên TK1 làm giảm ái lực bám của quizartinib (Kiyoi, 2015). Các đột biến điểm trên A-loop thuộc vị trí D835 và D836 gây ra sự thay đổi cấu trúc vùng

kích hoạt TKD đã đề cập bên trên (Kiyoi, 2015). Một số ví dụ cụ thể khác về tình trạng kháng thuốc do đột biến điểm như đột biến K429E gây kháng crenolanib (Zhang và nnk., 2019); N676K gây kháng midostaurin (Heidel và nnk., 2006); F691L gây kháng crenolanib (Anjarwalla và nnk., 2013); D835, I836 và Y842 gây kháng sorafenib, quizartinib và ponatinib (Daver và nnk., 2015). Sự tái phát của AML cũng được quan sát thấy gây ra sự tích lũy các đột biến khác trên con đường tín hiệu của FLT3 điển hình là *TP53*, *Ras*, *TET2* và các gen liên quan khác (Kiyoi, 2015). Trong các chiến lược kháng thuốc thứ cấp của tế bào AML, sự thích nghi tế bào được quan sát thông qua việc gia tăng sự tiết phối tử FL, thay đổi pH môi trường, thay đổi vi môi trường, tăng hàm lượng cytokine cũng là các hoạt động của tế bào để vượt qua độc tính mà thuốc điều trị mang lại (Kiyoi, 2015). Suy cho cùng, mặc cho mọi nỗ lực nghiên cứu và phát triển các phương pháp, quá trình điều trị AML vẫn đặt ra nhiều thách thức đặc biệt về tính hiệu quả, tính an toàn và tính kháng thuốc trong quá trình điều trị.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Ampasavate, C., Jutapakdee, W., Phongpradist, R., Tima, S., Tantiworawit, A., Charoenkwan, P., . . . Anuchapreeda, S. (2019). FLT3, a prognostic biomarker for acute myeloid leukemia (AML): Quantitative monitoring with a simple anti-FLT3 interaction and flow cytometric method. *J Clin Lab Anal*, 33(4), e22859. doi: 10.1002/jcla.22859
- [2] Anh, N. H. (2018). *Nghiên cứu điều chế cao định chuẩn từ lá cây lá Đẳng (Vernonia amygdalina Del. Asteraceae)*. Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.
- [3] Anjarwalla, P., Ofori, D., Jamnadass, R., Stevenson, P., & Smith, P. (2013). *Vernonia amygdalina*.
- [4] Bona, L. G., Geleta, D., Dulla, D., Deribe, B., Ayalew, M., Ababi, G., . . . Gebretsadik, A. (2021). Economic Burden of Cancer on Cancer Patients Treated at Hawassa University Comprehensive Specialized Hospital. *Cancer Control*, 28, 10732748211009252. doi: 10.1177/10732748211009252
- [5] Capitano, M. L., Zhang, S., & Broxmeyer, H. E. (2017). *Flt3 Ligand Reference Module in Neuroscience and Biobehavioral Psychology*: Elsevier.
- [6] Choudhary, C., Brandts, C., Schwable, J., Tickenbrock, L., Sargin, B., Ueker, A., . . . Serve, H. (2007). Activation mechanisms of STAT5 by oncogenic Flt3-ITD. *Blood*, 110(1), 370-374. doi: 10.1182/blood-2006-05-024018
- [7] D. Kottaridis, P., Gale, R. E., & Linch, D. C. (2003). Flt3 mutations and leukaemia. *Br J Haematol*, 122(4), 523-538. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2003.04500.x>
- [8] Daver, N., Cortes, J., Ravandi, F., Patel, K. P., Burger, J. A., Konopleva, M., & Kantarjian, H. (2015). Secondary mutations as mediators of resistance to targeted therapy in leukemia. *Blood*, 125(21), 3236-3245. doi: 10.1182/blood-2014-10-605808
- [9] Desikan, S. P., Daver, N., DiNardo, C., Kadia, T., Konopleva, M., & Ravandi, F. (2022). Resistance to targeted therapies: delving into FLT3 and IDH. *Blood Cancer J*, 12(6), 91. doi: 10.1038/s41408-022-00687-5
- [10] Desterke, C., Bilhou-Nabéra, C., Guerton, B., Martinaud, C., Tonetti, C., Clay, D., . . . Le Bousse-Kerdilès, M. C. (2011). FLT3-mediated p38-MAPK activation participates in the control of megakaryopoiesis in primary myelofibrosis. *Cancer Res*, 71(8), 2901-2915. doi: 10.1158/0008-5472.Can-10-1731

- [11] Gebru, M. T., & Wang, H. G. (2020). Therapeutic targeting of FLT3 and associated drug resistance in acute myeloid leukemia. *J Hematol Oncol*, *13*(1), 155. doi: 10.1186/s13045-020-00992-1
- [12] Georgoulia, P. S., Bjelic, S., & Friedman, R. (2020). Deciphering the molecular mechanism of FLT3 resistance mutations. *The FEBS Journal*, *287*(15), 3200-3220. doi: <https://doi.org/10.1111/febs.15209>
- [13] Grafone, T., Palmisano, M., Nicci, C., & Storti, S. (2012). An overview on the role of FLT3-tyrosine kinase receptor in acute myeloid leukemia: biology and treatment. *Oncol Rev*, *6*(1), e8. doi: 10.4081/oncol.2012.e8
- [14] Griffith, J., Black, J., Faerman, C., Swenson, L., Wynn, M., Lu, F., . . . Saxena, K. (2004). The structural basis for autoinhibition of FLT3 by the juxtamembrane domain. *Mol Cell*, *13*(2), 169-178. doi: 10.1016/s1097-2765(03)00505-7
- [15] Gruber, T. A., & Rubnitz, J. E. (2018). Chapter 62 - Acute Myeloid Leukemia in Children. In R. Hoffman, E. J. Benz, L. E. Silberstein, H. E. Heslop, J. I. Weitz, J. Anastasi, M. E. Salama & S. A. Abutalib (Eds.), *Hematology (Seventh Edition)* (pp. 981-993): Elsevier.
- [16] Hannum, C., Culpepper, J., Campbell, D., McClanahan, T., Zurawski, S., Bazan, J. F., . . . et al. (1994). Ligand for FLT3/FLK2 receptor tyrosine kinase regulates growth of haematopoietic stem cells and is encoded by variant RNAs. *Nature*, *368*(6472), 643-648. doi: 10.1038/368643a0
- [17] Heidel, F., Solem, F. K., Breitenbuecher, F., Lipka, D. B., Kasper, S., Thiede, M. H., . . . Fischer, T. (2006). Clinical resistance to the kinase inhibitor PKC412 in acute myeloid leukemia by mutation of Asn-676 in the FLT3 tyrosine kinase domain. *Blood*, *107*(1), 293-300. doi: 10.1182/blood-2005-06-2469
- [18] Hull, R., Mbele, M., Makhafola, T., Hicks, C., Wang, S. M., Reis, R. M., . . . Dlamini, Z. (2020). Cervical cancer in low and middle-income countries (Review). *Oncol Lett*, *20*(3), 2058-2074. doi: 10.3892/ol.2020.11754
- [19] Kato, T., Sakata-Yanagimoto, M., Nishikii, H., Ueno, M., Miyake, Y., Yokoyama, Y., . . . Chiba, S. (2015). Hes1 suppresses acute myeloid leukemia development through FLT3 repression. *Leukemia*, *29*(3), 576-585. doi: 10.1038/leu.2014.281
- [20] Kazi, J. U., & Rönnstrand, L. (2019). FMS-like Tyrosine Kinase 3/FLT3: From Basic Science to Clinical Implications. *Physiol Rev*, *99*(3), 1433-1466. doi: 10.1152/physrev.00029.2018
- [21] Kiyoi, H. (2015). FLT3 inhibitors: Recent advances and problems for clinical application *Nagoya J Med Sci*, *77*(1-2), 7-17.
- [22] Kiyoi, H., Yanada, M., & Ozekia, K. (2005). Clinical significance of FLT3 in leukemia. *Int J Hematol*, *82*(2), 85-92. doi: 10.1532/ijh97.05066
- [23] Köthe, S., Müller, J. P., Böhmer, S.-A., Tschongov, T., Fricke, M., Koch, S., . . . Böhmer, F. D. (2013). Features of Ras activation by a mislocalized oncogenic tyrosine kinase: FLT3 ITD signals through K-Ras at the plasma membrane of acute myeloid leukemia cells. *Journal of Cell Science*, *126*(20), 4746-4755. doi: 10.1242/jcs.131789
- [24] Kuchenbauer, F., Kern, W., Schoch, C., Kohlmann, A., Hiddemann, W., Haferlach, T., & Schnittger, S. (2005). Detailed analysis of FLT3 expression levels in acute myeloid leukemia. *Haematologica*, *90*(12), 1617-1625.
- [25] Lancet, J. E. (2015). FLT3 inhibitors for acute myeloid leukemia. *Clin Adv Hematol Oncol*, *13*(9), 573-575.

- [26] Larrosa-Garcia, M., & Baer, M. R. (2017). FLT3 Inhibitors in Acute Myeloid Leukemia: Current Status and Future Directions. *Mol Cancer Ther*, 16(6), 991-1001. doi: 10.1158/1535-7163.Mct-16-0876
- [27] Lee, J. Y., Chiu, Y.-H., Asara, J., & Cantley, L. C. (2011). Inhibition of PI3K binding to activators by serine phosphorylation of PI3K regulatory subunit p85; Src homology-2 domains. *108(34)*, 14157-14162. doi: doi:10.1073/pnas.1107747108
- [28] Levis, M. (2011). FLT3/ITD AML and the law of unintended consequences. *Blood*, 117(26), 6987-6990. doi: 10.1182/blood-2011-03-340273
- [29] Liu, P., Cheng, H., Roberts, T. M., & Zhao, J. J. (2009). Targeting the phosphoinositide 3-kinase pathway in cancer. *Nat Rev Drug Discov*, 8(8), 627-644. doi: 10.1038/nrd2926
- [30] Markovic, A., MacKenzie, K. L., & Lock, R. B. (2005). FLT-3: a new focus in the understanding of acute leukemia. *Int J Biochem Cell Biol*, 37(6), 1168-1172. doi: 10.1016/j.biocel.2004.12.005
- [31] Maroc, N., Rottapel, R., Rosnet, O., Marchetto, S., Lavezzi, C., Mannoni, P., . . . Dubreuil, P. (1993). Biochemical characterization and analysis of the transforming potential of the FLT3/FLK2 receptor tyrosine kinase. *Oncogene*, 8(4), 909-918.
- [32] Matthews, W., Jordan, C. T., Wiegand, G. W., Pardoll, D., & Lemischka, I. R. (1991). A receptor tyrosine kinase specific to hematopoietic stem and progenitor cell-enriched populations. *Cell*, 65(7), 1143-1152. doi: 10.1016/0092-8674(91)90010-v
- [33] Meierhoff, G., Dehmel, U., Gruss, H. J., Rosnet, O., Birnbaum, D., Quentmeier, H., . . . Drexler, H. G. (1995). Expression of FLT3 receptor and FLT3-ligand in human leukemia-lymphoma cell lines. *Leukemia*, 9(8), 1368-1372.
- [34] Meshinchi, S., & Appelbaum, F. R. (2009). Structural and functional alterations of FLT3 in acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res*, 15(13), 4263-4269. doi: 10.1158/1078-0432.Ccr-08-1123
- [35] Mitina, O., Warmuth, M., Krause, G., Hallek, M., & Obermeier, A. (2007). Src family tyrosine kinases phosphorylate Flt3 on juxtamembrane tyrosines and interfere with receptor maturation in a kinase-dependent manner. *Ann Hematol*, 86(11), 777-785. doi: 10.1007/s00277-007-0344-0
- [36] Mitina, O. V. (2005). *Src kinases and Flt3: phosphorylation, interference with receptor maturation and mechanism of association.*
- [37] Mizuki, M., Fenski, R., Halfter, H., Matsumura, I., Schmidt, R., Müller, C., . . . Serve, H. (2000). Flt3 mutations from patients with acute myeloid leukemia induce transformation of 32D cells mediated by the Ras and STAT5 pathways. *Blood*, 96(12), 3907-3914.
- [38] Nakao, M., Yokota, S., Iwai, T., Kaneko, H., Horiike, S., Kashima, K., . . . Misawa, S. (1996). Internal tandem duplication of the flt3 gene found in acute myeloid leukemia. *Leukemia*, 10(12), 1911-1918.
- [39] Park, S. H., Chi, H. S., Min, S. K., Cho, Y. U., Jang, S., Park, C. J., . . . Seo, J. J. (2011). Prognostic significance of the FLT3 ITD mutation in patients with normal-karyotype acute myeloid leukemia in relapse. *Korean J Hematol*, 46(2), 88-95. doi: 10.5045/kjh.2011.46.2.88
- [40] Pixley, F. J., & Stanley, E. R. (2010). Chapter 319 - Cytokines and Cytokine Receptors Regulating Cell Survival, Proliferation, and Differentiation in Hematopoiesis. In R. A. Bradshaw & E. A. Dennis (Eds.), *Handbook of Cell Signaling (Second Edition)* (pp. 2733-2742). San Diego: Academic Press.
- [41] Pratz, K. W., Cortes, J., Roboz, G. J., Rao, N., Arowojolu, O., Stine, A., . . . Levis, M. (2009). A pharmacodynamic study of the FLT3 inhibitor KW-2449 yields insight into the basis for clinical response. *Blood*, 113(17), 3938-3946. doi: 10.1182/blood-2008-09-177030

- [42] Reiter, K., Polzer, H., Krupka, C., Maiser, A., Vick, B., Rothenberg-Thurley, M., . . . Greif, P. (2017). Tyrosine kinase inhibition increases the cell surface localization of FLT3-ITD and enhances FLT3-directed immunotherapy of acute myeloid leukemia. *Leukemia*, 32. doi: 10.1038/leu.2017.257
- [43] Riccioni, R., Pelosi, E., Riti, V., Castelli, G., Lo-Coco, F., & Testa, U. (2011). Immunophenotypic features of acute myeloid leukaemia patients exhibiting high FLT3 expression not associated with mutations. *Br J Haematol*, 153(1), 33-42. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08577.x
- [44] Rosnet, O., Marchetto, S., deLapeyriere, O., & Birnbaum, D. (1991). Murine Flt3, a gene encoding a novel tyrosine kinase receptor of the PDGFR/CSF1R family. *Oncogene*, 6(9), 1641-1650.
- [45] Shankar, D. B., Li, J., Tapang, P., Owen McCall, J., Pease, L. J., Dai, Y., . . . Glaser, K. B. (2007). ABT-869, a multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor: inhibition of FLT3 phosphorylation and signaling in acute myeloid leukemia. *Blood*, 109(8), 3400-3408. doi: 10.1182/blood-2006-06-029579
- [46] Smith, C. C., Lin, K., Stecula, A., Sali, A., & Shah, N. P. (2015). FLT3 D835 mutations confer differential resistance to type II FLT3 inhibitors. *Leukemia*, 29(12), 2390-2392. doi: 10.1038/leu.2015.165
- [47] Staffas, A., Arabanian, L. S., Wei, S. Y., Jansson, A., Ståhlman, S., Johansson, P., . . . Palmqvist, L. J. O. (2017). Upregulation of Flt3 is a passive event in Hoxa9/Meis1-induced acute myeloid leukemia in mice. 36(11), 1516-1524.
- [48] Staudt, D., Murray, H. C., McLachlan, T., Alvaro, F., Enjeti, A. K., Verrills, N. M., & Dun, M. D. (2018). Targeting Oncogenic Signaling in Mutant FLT3 Acute Myeloid Leukemia: The Path to Least Resistance. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(10). doi: 10.3390/ijms19103198
- [49] Stirewalt, D. L., & Radich, J. P. (2003). The role of FLT3 in haematopoietic malignancies. *Nat Rev Cancer*, 3(9), 650-665. doi: 10.1038/nrc1169
- [50] Swords, R., Freeman, C., & Giles, F. (2012). Targeting the FMS-like tyrosine kinase 3 in acute myeloid leukemia. *Leukemia*, 26(10), 2176-2185. doi: 10.1038/leu.2012.114
- [51] Tsapogas, P., Mooney, C. J., Brown, G., & Rolink, A. (2017). The Cytokine Flt3-Ligand in Normal and Malignant Hematopoiesis. *Int J Mol Sci*, 18(6). doi: 10.3390/ijms18061115
- [52] Weiss, A., & Schlessinger, J. (1998). Switching Signals On or Off by Receptor Dimerization. *Cell*, 94(3), 277-280. doi: 10.1016/S0092-8674(00)81469-5
- [53] Wilson, K. R., Villadangos, J. A., & Mintern, J. D. (2021). Dendritic cell Flt3 – regulation, roles and repercussions for immunotherapy. *Immunology & Cell Biology*, 99(9), 962-971. doi: <https://doi.org/10.1111/imcb.12484>
- [54] Wodnar-Filipowicz, A. (2003). Flt3 ligand: role in control of hematopoietic and immune functions of the bone marrow. *News Physiol Sci*, 18, 247-251. doi: 10.1152/nips.01452.2003
- [55] Yang, M., Safavi, S., Woodward, E. L., Duployez, N., Olsson-Arvidsson, L., Ungerback, J., . . . Paulsson, K. (2020). 13q12.2 deletions in acute lymphoblastic leukemia lead to upregulation of FLT3 through enhancer hijacking. *Blood*, 136(8), 946-956. doi: 10.1182/blood.2019004684
- [56] Zhang, H., Savage, S., Schultz, A. R., Bottomly, D., White, L., Segerdell, E., . . . Tyner, J. W. (2019). Clinical resistance to crenolanib in acute myeloid leukemia due to diverse molecular mechanisms. *Nat Commun*, 10(1), 244. doi: 10.1038/s41467-018-08263-x
- [57] Zlotorynski, E. (2017). The cancer link(RNA) between PIP3 and AKT. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 18(4), 212-213. doi: 10.1038/nrm.2017.18