



# ỨC CHẾ BTK - LIỆU PHÁP ĐIỀU TRỊ MỚI TRONG CÁC BỆNH TỰ MIỄN CỦA CHUYÊN NGÀNH DA LIỄU

Nguyễn Thị Kim Cúc<sup>1\*</sup>

## 1. ĐẠI CƯƠNG

Năm 1952, Tiến sĩ Ogden Bruton lần đầu tiên báo cáo một trường hợp cậu bé 8 tuổi bị nhiễm trùng huyết tái phát do vi khuẩn, viêm tủy xương và viêm tai giữa do thiếu một phần gamma globulin và không thể tạo ra kháng thể. Bệnh sau đó được mô tả là liên kết X agammaglobulinemia (XLA), biểu hiện bằng giảm globulin miễn dịch trong huyết thanh và số lượng tế bào B giảm rõ rệt trong máu ngoại vi. Sau đó, năm 1993, các đột biến của gen mã hóa tyrosine kinase, được đặt tên là Bruton's tyrosine kinase (BTK), đã được xác định. Bệnh nhân XLA có quần thể tế bào tiền B bình thường trong tủy xương nhưng các tế bào này không thể trưởng thành và di chuyển trong máu ngoại vi. Gen mã hóa BTK nằm trên nhiễm sắc thể X (Xq21.3-q22). Đã có hơn 400 đột biến gen BTK được phát hiện, trong đó có ít nhất 212 đột biến liên quan đến các bệnh đã biết.

Do vai trò quan trọng trong các giai đoạn phát triển, di chuyển và hoạt hóa tế bào B, BTK đã và đang là chủ đề của nhiều nghiên cứu chuyên sâu. Các nhà khoa học đã chứng minh rằng BTK đóng một vai trò quan trọng trong chuỗi tín hiệu của nhiều thụ thể như thụ thể tế bào B (BCR), thụ thể Fc, thụ thể chemokine, Toll-like receptors (TLR) và CD40. Một số nghiên cứu gần đây cho thấy sự

biểu hiện của BTK cũng có trong các tế bào không phải B như tế bào Mast (MC), tế bào diệt tự nhiên (NK), tế bào T, đại thực bào, bạch cầu trung tính, bạch cầu đơn nhân và bạch cầu ái kiềm.

Dựa trên những bằng chứng đó, BTK đã trở thành một mục tiêu điều trị mới và một loạt các chất ức chế BTK đã được phát triển. Ibrutinib (PCI-32765) là chất ức chế BTK đầu tiên được sử dụng trong lâm sàng, được FDA phê duyệt vào năm 2014 để điều trị các khối u ác tính của tế bào B. Sau đó, BTK nổi lên như một mục tiêu điều trị đầy hứa hẹn cho một loạt các bệnh lý ác tính và không ác tính, bao gồm các bệnh qua trung gian immunoglobulin E (IgE) liên quan đến tế bào Mast và bạch cầu ái kiềm.

## 2. VAI TRÒ CỦA BTK ĐỐI VỚI SỨC KHỎE VÀ BỆNH LÝ

### 2.1. Vai trò của BTK trong đường dẫn truyền tín hiệu nội bào của tế bào B và tế bào Mast

BTK là một tyrosine kinase thuộc họ Tec, là một protein gắn với màng tế bào. BTK là một phần của các tầng tín hiệu được kích hoạt bởi các thụ thể bề mặt như BCR trong tế bào B và thụ thể IgE có ái lực cao FcεRI trong MC.

Hoạt hóa BTK tương quan với sự tăng phosphoryl hóa của hai vị trí tyrosine điều hòa. BTK bị phosphoryl hóa tại Y551 (vị trí thứ 1) bởi các kinase được kích hoạt ngược dòng BTK, chẳng hạn như spleen tyrosine kinase (SYK) hoặc các thành

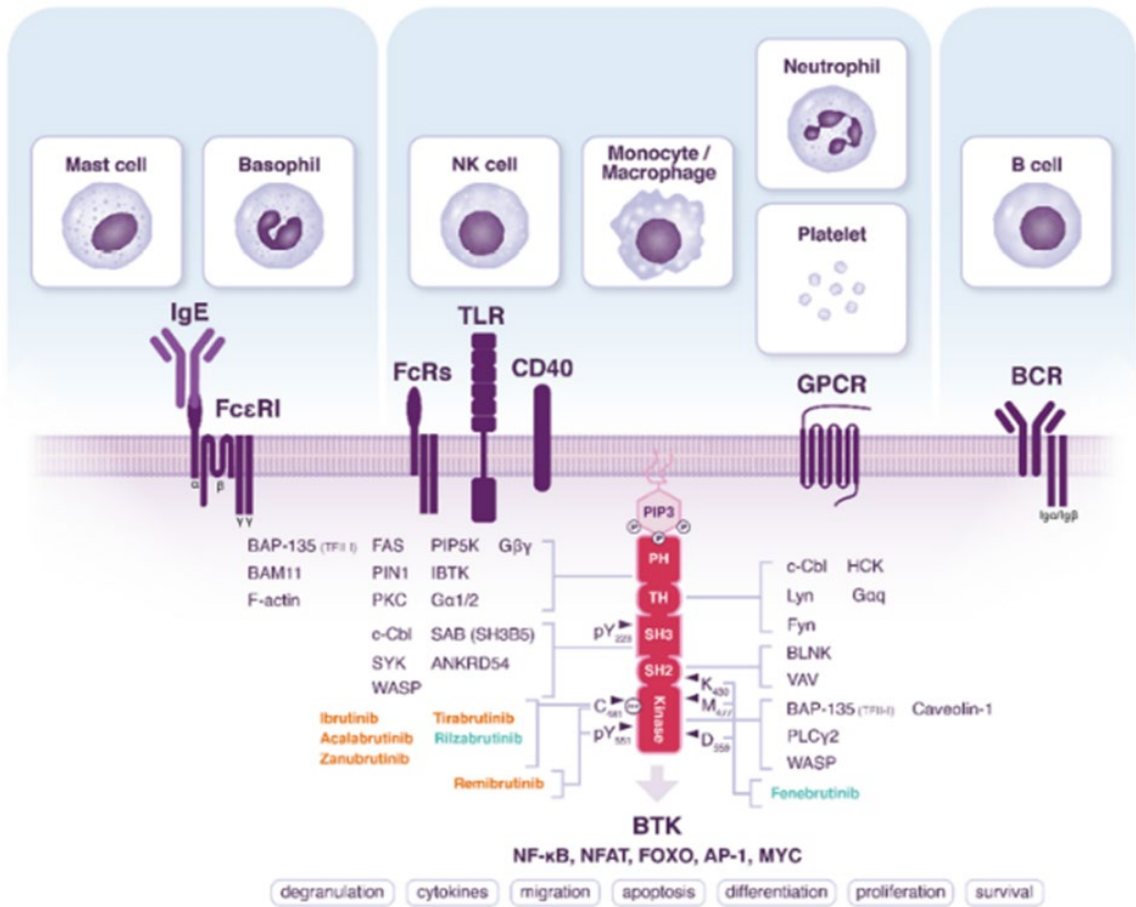
1: Bệnh viện Da liễu Trung ương

\*Tác giả liên hệ: kimcuc190989m@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.56320/tcdlhnv.40.107>

viên của họ SRC kinase (ví dụ: tyrosine kinase mới của LCK/YES; LYN). Sau đó, BTK tự phosphoryl hóa tại Y223 (ví trí thứ 2) trong miền SH3, cho phép liên kết với các protein tích hợp như protein bạch cầu (76kDa) chứa ở miền SH2 (SLP-76) hoặc protein liên kết tế bào B (BLNK). Điều này dẫn đến sự phosphoryl hóa phospholipase C gamma 2 (PLCγ2). PLCγ2 được kích hoạt tạo ra inositol-3,4,5-phosphate (IP3) và cũng kích hoạt protein kinase

C thông qua diacylglycerol, dẫn đến giải phóng calci và kích hoạt các yếu tố phiên mã như NF-κB và NFAT. Ngoài việc tích hợp các tín hiệu có nguồn gốc từ BCR-hoặc FcεRI, BTK còn tham gia vào các con đường khác như sự di chuyển qua trung gian chemokine của các tế bào tiền B vào các cơ quan bạch huyết hoặc tín hiệu qua trung gian TLR, cũng như ức chế tín hiệu FcγR và phản ứng viêm do phức hợp miễn dịch IgG (Hình 1).



**Hình 1. Vai trò của BTK trong đường truyền tín hiệu nội bào của các tế bào miễn dịch**

**2.2. Vai trò của BTK trong bệnh lý ác tính của tế bào B và bệnh lý khác**

Hoạt động của BTK rất quan trọng để duy trì sự sống, tăng sinh và biệt hóa của tế bào B. Nó hoạt động như một nút trung tâm trong tín hiệu

BCR của các khối u ác tính tế bào B như bệnh bạch cầu mãn tính (CLL), u lympho tế bào vỏ (MCL), macroglobulinemia của Waldenström (WM), u lympho dạng nang, đa u tủy và u lympho vùng biên. Sự tham gia của BTK trong một loạt các con



đường miễn dịch khác cho thấy nó có liên quan đến sinh lý bệnh của các rối loạn tự miễn và viêm hệ thống, cũng như trong các bệnh lý dị ứng.

### **2.2.1. Tín hiệu BTK trong các bệnh lý tự miễn**

Các bệnh tự miễn hệ thống qua trung gian tế bào B có liên quan với việc kích hoạt các tế bào B tự phản ứng và biệt hóa thành các tế bào sản xuất tự kháng thể. Phù hợp với điều này, điều trị bằng rituximab, một kháng thể đơn dòng kháng CD20, dẫn đến sự cạn kiệt của các tế bào B trưởng thành, đã chứng minh lợi ích lâm sàng trong một số tình trạng tự miễn dịch. Các nghiên cứu gần đây đã chứng minh sự gia tăng biểu hiện BTK trong các tế bào B của bệnh nhân mắc các bệnh tự miễn hệ thống thông qua mối tương quan giữa nồng độ BTK với việc sản xuất tự kháng thể. Dường như BTK có thể điều chỉnh tín hiệu, do đó sự biểu hiện quá mức của BTK dẫn đến bệnh lý tự miễn trong khi BTK giảm giúp cải thiện các bệnh tự miễn.

### **2.2.2. Tín hiệu BTK trong các bệnh lý dị ứng**

Sự gắn kết của dị nguyên với IgE đặc hiệu của nó tạo liên kết chéo và hoạt hóa thụ thể FcεRI trên màng của MC và bạch cầu ái kiềm. Sau đó, một loạt quá trình phosphoryl hóa của SYK và BTK, kết quả là giải phóng các chất trung gian bao gồm cả các cytokine. Phù hợp với điều này, các phân tích in vitro đã chứng minh rằng sự ức chế BTK có liên quan đến việc giảm giải phóng chất trung gian ở bạch cầu ái kiềm ở người và giảm quá trình thoái hóa qua trung gian IgE và sản xuất cytokine ở MC người. Hơn nữa, một nghiên cứu trên hai bệnh nhân bị dị ứng thực phẩm được điều trị bằng ibrutinib do bệnh CLL đã gợi ý rằng, thông qua việc ức chế hoạt hóa MC và bạch cầu ái kiềm qua trung gian IgE, thuốc ức chế BTK có thể ngăn chặn hoạt hóa phản ứng dị ứng với thực phẩm và các chất gây dị ứng khác qua trung gian IgE. Trong thử nghiệm pha I, các thuốc ức chế BTK có tác dụng làm giảm phản ứng test lấy da đối với dị nguyên ở người trưởng thành khỏe mạnh.

Trong phản ứng quá mẫn qua trung gian IgE, các MC được hoạt hóa tiết ra các chất trung gian được tạo sẵn như histamin trong vòng vài phút (phản ứng giai đoạn đầu), cũng như các chất trung gian lipid được tổng hợp nhanh chóng như leukotrienes và prostaglandin. Các cytokine và chemokine khác nhau sau đó được tạo ra vài giờ sau đó (phản ứng ở giai đoạn cuối). Các thí nghiệm sốc phản vệ qua da thụ động ở chuột đã chứng minh rằng BTK điều chỉnh cả chức năng tác động MC giai đoạn đầu và giai đoạn cuối do hoạt hóa qua trung gian FcεRI. Thật vậy, BTK điều chỉnh tích cực hầu hết mọi khía cạnh của chức năng MC qua trung gian FcεRI (ngoại trừ việc sản xuất interleukin-4). BTK cũng có thể có vai trò điều tiết tiêu cực; việc sử dụng các chất ức chế BTK để điều trị các khối u ác tính không gợi ý xu hướng nhạy cảm với chất gây dị ứng, nhưng khả năng này nên được xem xét chuyển sang điều trị các tình trạng qua trung gian miễn dịch. Một nghiên cứu trong đó kích hoạt MC bị ức chế bởi acid béo chuỗi ngắn, butyrate, cho thấy rằng kích hoạt MC dựa vào sự im lặng phiên mã mạnh mẽ của các phân tử quan trọng đối với sự truyền tín hiệu do thụ thể IgE gây ra, bao gồm cả BTK. Dữ liệu gần đây đã chỉ ra rằng yếu tố tế bào gốc SCF không phụ thuộc vào quá trình phosphoryl hóa và kích hoạt BTK.

### **2.2.3. Tín hiệu BTK trong các phản ứng viêm**

Có một số bằng chứng cho thấy BTK góp phần vào các cơ chế gây viêm khác, chẳng hạn như hoạt hóa bạch cầu đơn nhân và di chuyển bạch cầu trung tính qua trung gian immunoglobulin G (IgG; FcγR). Ví dụ, một nghiên cứu cho thấy ibrutinib không ảnh hưởng đến quá trình thực bào của bạch cầu đơn nhân qua trung gian FcγR, ngay cả ở nồng độ siêu sinh lý, nhưng lại gây ức chế sản xuất cytokine qua trung gian FcγR. Tuy nhiên, mặc dù ibrutinib đã ức chế BTK trong môi trường nuôi cấy bị cô lập, nhưng sự giao tiếp giữa các tế bào tiền viêm là đủ để khắc phục tác dụng ức chế của nó đối với tế bào đơn nhân và tế bào NK. Bạch cầu

trung tính thiếu BTK đã cho thấy các khiếm khuyết trong con đường dẫn truyền tín hiệu của yếu tố kích thích dòng đại thực bào - bạch cầu hạt (GM-CSF) và sự trưởng thành của bạch cầu trung tính kèm theo giảm chức năng của tế bào này trong phản ứng viêm cấp tính.

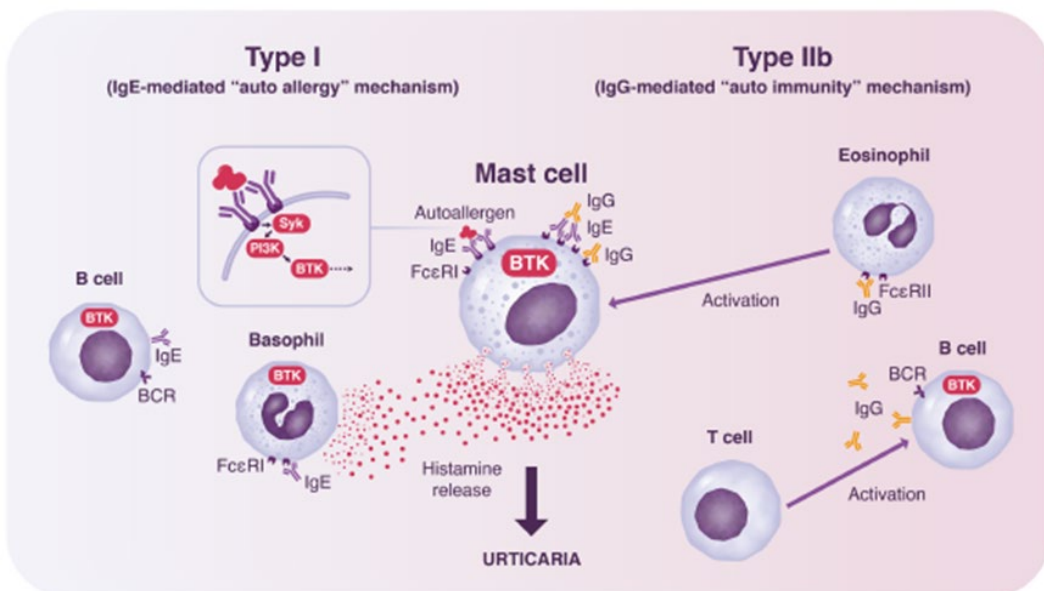
### 3. VAI TRÒ CỦA THUỐC ỨC CHẾ BTK TRONG ĐIỀU TRỊ CÁC BỆNH LÝ DA LIỄU

#### 3.1. Mày đay mạn tính tự phát (CSU: Chronic spontaneous urticaria)

CSU là bệnh lý khá phổ biến, tác động khoảng 1% dân số thế giới, được đặc trưng bởi sự xuất hiện sẩn phù và/hoặc phù mạch ít nhất 2 lần/tuần và kéo dài trên 6 tuần mà không xác định được yếu tố khởi phát. Bệnh có ảnh hưởng lớn đến chất lượng cuộc sống của người bệnh, đặc biệt là liên quan đến rối loạn giấc ngủ, ảnh hưởng đến quan hệ tình dục, làm giới hạn các hoạt động trong cuộc sống hàng ngày. Việc thiếu hiểu biết về nguyên nhân cơ bản đã cản trở sự phát triển của các phương pháp điều trị chữa bệnh và bệnh nhân thường bị chậm trễ trong việc đạt được sự quản lý hiệu quả thực sự, nhiều bệnh nhân không

kiểm soát được triệu chứng. Dưới 50% số bệnh nhân CSU đáp ứng với thuốc kháng histamine H1 liều tiêu chuẩn, phương pháp điều trị đầu tay được khuyến nghị. Phương pháp điều trị duy nhất khác được cấp phép cho CSU là kháng thể đơn dòng kháng IgE, omalizumab trong thử nghiệm đối đầu trực tiếp ở giai đoạn 2 cho thấy tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn của CSU là 26%, so với 30% - 51% của ligelizumab. Các chất như cyclosporin, dapsone và hydroxychloroquin được sử dụng ngoài hướng dẫn. Các lựa chọn điều trị mới để tăng hiệu quả điều trị là rất cần thiết cho bệnh nhân mắc CSU.

Bằng chứng về việc sử dụng thuốc ức chế BTK trong CSU rất mạnh mẽ, vì BTK tham gia vào cả hai con đường tự dị ứng và tự miễn, dẫn đến sự thoái hóa của MC da, tác nhân gây bệnh chính của CSU (Hình 2A). Đối với CSU tự miễn typ I (tự dị ứng), tự kháng thể IgE kết hợp với các tự kháng nguyên (ví dụ: thyroperoxidase, thyroglobulin, yếu tố mô, interleukin-24 và DNA chuỗi kép), trong khi CSU tự miễn typ IIb là do tự kháng thể IgG kháng lại IgE hoặc FcεRI. CSU loại IIb là loại bệnh ít phổ biến hơn, nhưng được đặc trưng bởi hoạt động bệnh cao và đáp ứng kém với điều trị bằng thuốc kháng histamine và omalizumab.



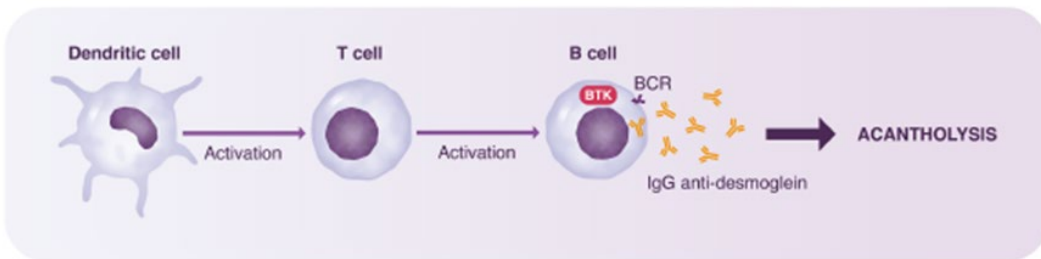
Hình 2A. Vai trò của BTK trong cơ chế bệnh sinh của mày đay mạn tính tự phát



### 3.2. Pemphigus

Pemphigus là bệnh da bong nước tự miễn, đặc trưng bởi mất liên kết giữa các tế bào gai (hiện tượng ly gai), với tổn thương lâm sàng là bong nước hoặc vết trợt ở da và hoặc niêm mạc. Pemphigus gồm 3 dạng chính là pemphigus thông thường, pemphigus vảy lá và pemphigus á u. Trong đó, pemphigus thông thường là dạng hay gặp nhất.

Cơ chế bệnh sinh của pemphigus liên quan đến tự kháng thể IgG kháng lại tự kháng nguyên là phân tử liên kết ở thượng bì, chính là Desmoglein 1 và Desmoglein 3. Tế bào Langerhans trình diện kháng nguyên Desmoglein gây hoạt hóa tế bào T, sau đó tác động lên tế bào B để sản xuất các tự kháng thể kháng lại Desmoglein (Hình 2B).



**Hình 2B. Vai trò của BTK trong cơ chế bệnh sinh của bệnh pemphigus**

Nền tảng chính của liệu pháp pemphigus là ức chế miễn dịch, chủ yếu bằng corticosteroid toàn thân và rituximab. Tuy nhiên, những tác nhân này có thể liên quan đến tác dụng phụ đáng kể; nhiễm trùng nặng do tình trạng suy giảm miễn dịch là nguyên nhân chính gây tử vong ở bệnh nhân pemphigus. Rituximab, mặc dù là một lựa chọn điều trị rất hiệu quả, nhưng cần phải tiêm tĩnh mạch và có tác động làm suy giảm tế bào B, góp phần làm tăng tỷ lệ nhiễm trùng nặng. Điều này đặt ra mục tiêu phải tìm ra các thuốc điều trị pemphigus mới với thời gian khởi phát nhanh, sử dụng thân thiện với bệnh nhân và hồ sơ an toàn có thể chấp nhận được, bao gồm cả việc hạn chế suy giảm tế bào B mạn tính. Các phương pháp tiếp cận có mục tiêu như sử dụng thụ thể tự kháng nguyên tế bào khảm tế bào (CAAR)-T của con người đã được thiết kế để tiêu diệt các tế bào B đặc hiệu tạo ra các tự kháng thể đang được tiến hành nghiên cứu đối với bệnh pemphigus. BTK đóng vai trò quan trọng trong phản ứng của các tế bào B tự động, do đó, các chất ức chế BTK đại

diện cho một chiến lược điều trị đầy hứa hẹn đối với pemphigus.

### 3.3. Các bệnh lý da khác

Viêm tuyến mồ hôi mủ (Hidradenitis suppurativa HS) là một bệnh viêm da mạn tính, được đặc trưng bởi các nodule, áp xe và các đường rò mủ phát triển ở các vị trí như nách, bẹn, mông và quanh hậu môn. Tiêm steroid, kháng sinh toàn thân và/hoặc kháng sinh tại chỗ là những lựa chọn đầu tiên được sử dụng để điều trị HS. Đối với các trường hợp từ trung bình đến nặng và/hoặc kháng trị, kháng TNF (adalimumab) hiện là liệu pháp duy nhất được khuyến cáo. Phẫu thuật là cần thiết đối với một số bệnh nhân HS, đặc biệt khi đã có sẹo. Cơ chế bệnh sinh của HS chưa được hiểu rõ, nhưng các tế bào B, đặc biệt là các tương bào, đã được xác định là mục tiêu điều trị tiềm năng. Bằng cách sử dụng các phương pháp tiếp cận proteomic và phiên mã đã cho thấy sự phong phú của tín hiệu BTK trong phản ứng viêm của HS. Đây là bằng chứng cho thấy giá trị tiềm năng của

thuốc ức chế BTK trong các nghiên cứu điều trị HS tiếp theo.

Lupus ban đỏ hệ thống (SLE) là một bệnh tự miễn mạn tính được đặc trưng bởi các tự kháng thể chống lại các kháng nguyên nhân. Trong đó, sau khớp, da là cơ quan bị ảnh hưởng nhiều thứ hai. SLE được đặc trưng bởi sự tác động vào dòng tế bào B đặc hiệu, kích hoạt sản xuất các tự kháng thể phản ứng và các cytokine tiền viêm, đồng thời trình diện các tự kháng nguyên cho các tế bào T tự phản ứng. Do tính đa dạng trong cơ chế bệnh sinh của SLE, nhiều mục tiêu điều trị đã được nghiên cứu, nhưng loại thuốc đầu tiên được FDA chấp thuận để điều trị SLE trong hơn 50 năm qua là belimumab, một kháng thể đơn dòng IgG1, với đích tác động là yếu tố sống sót của tế bào B, chất kích thích tế bào lympho B (BLyS). Một số thành phần của con đường truyền tín hiệu BTK bị thay đổi trong các tế bào B từ bệnh nhân mắc SLE và BTK được coi là mục tiêu điều trị đầy hứa hẹn để điều trị các biểu hiện ở da cũng như thận và khớp của SLE.

Viêm da cơ địa (AD) là một bệnh lý da viêm phổ biến, đặc trưng bởi sự tổn thương của hàng rào bảo vệ da. Các phương pháp điều trị hiện tại bao gồm các thuốc tại chỗ (corticoid, ức chế calcineurin, ức chế Phosphodiesterase-4) và thuốc toàn thân (ức chế miễn dịch như ciclosporin A, methotrexat, mycophenolat mofetil và azathioprin). Gần đây, một số phương pháp mới đã được chấp thuận bao gồm kháng thể đơn dòng (dupilumab, tralokinumab) và thuốc ức chế Janus kinase (baricitinib, upadacitinib và abrocitinib). Sự xâm nhập của kháng nguyên qua hàng rào da tổn thương dẫn đến sản xuất các cytokine như thymic stromal lymphopoietin, những chất này khởi phát con đường dẫn truyền tín hiệu phụ thuộc BTK. Do đó, BTK là một đích điều trị tiềm năng của AD.

Các nghiên cứu khác về vai trò của thuốc ức chế BTK trong điều trị bệnh lý trung gian IgE như phản vệ hoặc dị ứng thức ăn phụ thuộc IgE vẫn đang được tiến hành.

## 4. CÁC THUỐC ỨC CHẾ BTK TRONG THỰC HÀNH LÂM SÀNG

### 4.1. Thuốc ức chế BTK thế hệ thứ nhất

Năm 2013, ibrutinib đã được FDA chấp thuận trong điều trị bệnh lý ác tính của tế bào B ở người trưởng thành. Sau đó, các chỉ định của thuốc này được mở rộng thêm, cùng với sự xuất hiện của nhiều thuốc ức chế BTK khác như acalabrutinib, zanubrutinib và orelabrutinib trong điều trị bệnh lý ác tính của tế bào B. So với ibrutinib, acalabrutinib có hiệu quả điều trị cao hơn, tác động chọn lọc hơn và ít tác dụng phụ hơn, trong khi zanubrutinib là một chất ức chế BTK chọn lọc khác có sinh khả dụng đường uống vượt trội và độ đặc hiệu BTK cao hơn. Tuy nhiên, tất cả các thuốc này đều tương tác với BTK thông qua liên kết cộng hóa trị, một tính năng, trong khi mang lại hiệu quả ấn tượng, cũng có liên quan đến tình trạng kháng thuốc và khả năng dung nạp đầy thách thức. Ngoài BTK, các tác nhân cộng hóa trị cũng có thể liên kết với các kinase khác, bao gồm nhưng không giới hạn ở những chất có đặc điểm đó, một cysteine ở cùng vị trí với BTK. Các tác dụng phụ nghiêm trọng (AE) liên quan đến thuốc ức chế BTK sớm bao gồm xuất huyết, tăng huyết áp, rối loạn nhịp tim và suy tim, khối u ác tính nguyên phát thứ hai và hội chứng ly giải khối u. Một số AE phổ biến nhất xảy ra ở hơn 30% bệnh nhân là giảm tiểu cầu, tiêu chảy, mệt mỏi, đau cơ xương, giảm bạch cầu trung tính, phát ban, thiếu máu và bầm tím, tăng nguy cơ nhiễm trùng. Ibrutinib làm tăng nguy cơ viêm phổi, viêm xoang, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, nhiễm trùng đường tiết niệu và nhiễm



trùng cơ hội như herpes simplex, zona, bội nhiễm tụ cầu vàng. Vai trò chính xác của BTK trong cơ chế bệnh sinh của nhiễm trùng vẫn chưa được làm rõ và cần có các nghiên cứu tiếp.

Do đó, để làm giảm tác dụng phụ liên quan đến ức chế BTK, thế hệ thuốc ức chế BTK mới ra đời với cơ chế liên kết không cộng hóa trị. Một lợi ích quan trọng trong việc sử dụng các chất ức chế cộng hóa trị là khả năng đạt được tỷ lệ chiếm mục tiêu cao, bền vững mà không cần tiếp xúc với thuốc kéo dài. Tuy nhiên, các chất ức chế không cộng hóa trị có thể khắc phục được tình trạng kháng thuốc, do không phụ thuộc vào việc liên kết với các đột biến C481, đây là cơ chế chính

gây ra tình trạng kháng thuốc mắc phải trong các chỉ định điều trị ung thư. Một số chất ức chế BTK không cộng hóa trị đang được phát triển cho các khối u ác tính của tế bào B và trong khi cần có các nghiên cứu dài hạn hơn, dữ liệu lâm sàng ban đầu cho thấy mức độ đặc hiệu cao và khả năng dung nạp được cải thiện.

#### 4.2. Các thuốc ức chế BTK thế hệ mới cho các bệnh lý da liễu/dị ứng

Một loạt các thuốc ức chế BTK thế hệ mới được nghiên cứu trong các bệnh lý tự miễn trong chuyên ngành Da liễu như fenebrutinib, remibrutinib, rilzabrutinib... (Hình 3).

Drug	Other names	Manufacturer/developer	Indication	Phase	Trial identifier (status)
Branebutinib	BMS-986195	Bristol-Myers Squibb	Atopic dermatitis	II	NCT05014438 (recruiting)
			SLE <sup>a</sup>	II	NCT04186871 (recruiting)
Fenebrutinib	GDC-0853	Genentech	CSU	II	NCT03137069 (completed)
				II	NCT03693625 (terminated)
			SLE	II	NCT02908100 (completed)
Remibrutinib	LOU064	Novartis	CSU	II	NCT03926611 (completed)
				II	NCT04109313 (active, not recruiting)
				III	NCT05030311/ NCT05032157 (not yet recruiting)
				III	NCT05048342 (not yet recruiting)
Rilzabrutinib	PRN1008	Principia Biopharma/Sanofi	Pemphigus vulgaris	II	NCT02704429 (completed)
				III	NCT03762265 (active, not recruiting)
			IgG4-related disease	II	NCT04520451 (recruiting)
			Atopic dermatitis	II	NCT05018806 (recruiting)
Tirabrutinib	GS-4059	Gilead	CSU	II	NCT04827589 (withdrawn)
			Pemphigus	II	JapicCTI-184231

**Hình 3. Các thuốc ức chế BTK trong điều trị các bệnh lý da liễu**

Fenebrutinib (GDC-0853, RG7845) là một chất ức chế BTK đường uống có tính chọn lọc cao, có thể đảo ngược, không cộng hóa trị. Remibrutinib (LOU064), rilzabrutinib (PRN1008) và tirabrutinib (ONO/GS-4059) đều là thuốc uống, liên kết cộng hóa trị với BTK nhưng có mức độ chọn lọc cao.

Trong trường hợp của remibrutinib, tính chọn lọc và khả năng dung nạp được cải thiện có thể là do khả năng liên kết với cấu trúc không hoạt động của BTK. Rilzabrutinib thể hiện ái lực và tính chọn lọc cao đối với thụ thể BTK, kết hợp với thời gian tác dụng dài do chiếm hữu BTK kéo dài nhưng

có thể đảo ngược. Tirabrutinib liên kết theo cách cộng hóa trị không thể đảo ngược. Độ đặc hiệu cao của tirabrutinib liên kết với C481 trên vị trí hoạt động của BTK đã được xác nhận bằng thực nghiệm thông qua phép đo khối phổ.

### 4.3. Sự phát triển của thuốc ức chế BTK trong điều trị các bệnh lý viêm mạn tính của chuyên ngành Da liễu

Trong chuyên ngành Da liễu và Dị ứng, các thuốc ức chế BTK chủ yếu được khai thác trong điều trị CSU. Remibrutinib và fenebrutinib đã hoàn thành nghiên cứu pha II.

Trong nghiên cứu pha I trên người khỏe mạnh và người tình nguyện không có tạng cơ địa (NCT 03918980), remibrutinib đã chứng minh khởi phát tác dụng nhanh và ức chế BTK trong suốt ít nhất 24 giờ với liều đơn 30 mg và liều nhắc lại không gây bất kỳ tích lũy gì. Với liều ít nhất 50 mg, remibrutinib gần như ức chế hoàn toàn giáng hạt của bạch cầu ái kiềm. Trong nghiên cứu pha II và nghiên cứu nhãn mở mở rộng của remibrutinib trong điều trị CSU: dữ liệu trên 311 bệnh nhân CSU không kiểm soát được bằng thuốc kháng histamin H1 (NCT03926611) cho thấy tất cả các liều remibrutinib đều làm giảm điểm UAS7 của tuần 4, 12 so với mức UAS7 nền và so với giả dược. Nghiên cứu mở rộng đa trung tâm nhãn mở (NCT04109313) nhằm đánh giá tính an toàn lâu dài và mức dung nạp của remibrutinib trên 195 bệnh nhân CSU. Nghiên cứu pha III với các bệnh nhân CSU kiểm soát kém với thuốc kháng histamin H1 cũng đã khởi động từ cuối năm 2021 (NCT05030311, NCT05032157 và nghiên cứu nhãn mở thực hiện tại Nhật Bản NCT05048342).

Sau nghiên cứu pha I với một liều fenebrutinib uống duy nhất ở những người tình nguyện khỏe mạnh (NCT03596632), hai thử nghiệm pha II của fenebrutinib đã được bắt đầu ở những bệnh nhân

mắc CSU. Trong một thử nghiệm mù đôi, có đối chứng với giả dược ở 93 người trưởng thành mắc CSU không đáp ứng với thuốc kháng histamin (NCT03137069), fenebrutinib có tác dụng cải thiện đáng kể về UAS7 ở tuần thứ 8 (điểm cuối chính) ở liều 150 mg mỗi ngày và 200 mg 2 lần mỗi ngày so với mức UAS7 nền và giả dược. Bệnh nhân CSU tự miễn loại IIb dường như phản ứng nhanh hơn với liều fenebrutinib thấp hơn so với những typ CSU khác, và fenebrutinib làm giảm đáng kể IgG-anti-FcεRI so với ban đầu. Tỷ lệ tác dụng phụ và mức độ tác dụng phụ không có sự khác biệt giữa nhóm fenebrutinib và giả dược. Tăng men gan alanine transaminase độ 3 thoáng qua đã được ghi nhận với fenebrutinib 150 mg mỗi ngày và 200 mg 2 lần mỗi ngày. Hai tác dụng phụ nghiêm trọng dẫn tới ngừng điều trị được ghi nhận có liên quan đến điều trị đã được báo cáo ở nhóm dùng fenebrutinib 200 mg hai lần mỗi ngày (viêm mô bào quanh hốc mắt và tăng men gan). Nghiên cứu mở rộng tiếp theo nhằm đánh giá tính an toàn và hiệu quả lâu dài của fenebrutinib trên bệnh nhân CSU. Tuy nhiên, nghiên cứu này đã sớm bị ngừng lại sau khi phân tích dữ liệu từ nghiên cứu gốc.

Fenebrutinib (150 mg mỗi ngày hoặc 200 mg 2 lần mỗi ngày) cũng được đánh giá trong một thử nghiệm giai đoạn II, có đối chứng với giả dược ở những bệnh nhân mắc SLE (NCT02908100); kết quả cho thấy giảm RNA nguyên tương bào phụ thuộc BTK, giảm tự kháng thể kháng dsDNA, IgG và IgM toàn phần, tăng bổ thể C4, so với giả dược, mặc dù đích chính của thử nghiệm (chỉ số phản ứng SLE-4 ở tuần 48) đã không được đáp ứng. Dữ liệu an toàn là tương tự trên tất cả các nhánh, ngoại trừ các tác dụng phụ nghiêm trọng xảy ra thường xuyên hơn với fenebrutinib 200 mg 2 lần mỗi ngày. Nhiều tác dụng phụ dẫn đến ngừng điều trị ở nhóm fenebrutinib 200 mg 2 lần mỗi ngày (19%; n = 17) so với nhóm fenebrutinib 150





mg 1 lần mỗi ngày (8%; n = 7) hoặc nhóm giả dược (8%; n = 7)). Lý do ngưng phổ biến nhất là giảm bạch cầu lympho (n = 1 và n = 3 ở nhóm 150 mg mỗi ngày và 200 mg 2 lần mỗi ngày, tương ứng; n = 0 ở nhóm giả dược).

Ngoài hai thuốc trên, các thuốc khác đang được phát triển cho các bệnh tự miễn khác của chuyên ngành Da liễu. Rilzabrutinib đã được nghiên cứu trong nghiên cứu đa trung tâm, pha II, BELIEVE trên 27 bệnh nhân pemphigus thông thường mức độ trung bình đến nặng. Rilzabrutinib đang được nghiên cứu thêm trong thử nghiệm pha III, PEGASUS (131 bệnh nhân pemphigus vulgaris hoặc pemphigus foliaceus đã được thu tuyển trên toàn thế giới). Tirabrutinib đã được phê duyệt cho bệnh u lympho hệ thần kinh trung ương nguyên phát tái phát hoặc dai dẳng. Thuốc cũng đang được xem xét đối với bệnh WM và u lympho bào tương bào, hiện đang tiến hành nghiên cứu trên bệnh pemphigus ở Nhật Bản. Các bệnh nhân hiện đang được tuyển chọn cho các thử nghiệm branebrutinib giai đoạn II đối với bệnh viêm da cơ địa và các bệnh tự miễn khác bao gồm SLE.

## 5. KẾT LUẬN

BTK là một kinase tín hiệu đóng vai trò quan trọng trong việc kích hoạt các tế bào B gây bệnh và sản xuất tự kháng thể trong các bệnh tự miễn ở người. Nó cũng đóng một vai trò quan trọng trong việc sản xuất các cytokine gây bệnh. Trong những năm gần đây, BTK đã trở thành mục tiêu mới để điều trị các khối u ác tính của tế bào B. Ibrutinib, một thuốc ức chế BTK thế hệ đầu tiên, đã cách mạng hóa việc điều trị các bệnh như vậy.

Các thuốc ức chế BTK mới với độ đặc hiệu cao hơn, tác dụng phụ ít hơn, hiện đang được phát triển và đánh giá trong các thử nghiệm lâm sàng liên quan đến các bệnh lý tự miễn và dị ứng như mày đay mạn tính tự phát, pemphigus, viêm tuyến mô hôi mù, dị ứng thuốc/thức ăn theo con đường IgE...

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Kolkhir P, Elieh-Ali-Komi D, Metz M et al. (2022). Understanding human mast cells: lesson from therapies for allergic and non-allergic diseases. *Nature Reviews Immunology* 22:294-308.
2. Maurer M, Berger W, Gimenez-Arnau A et al. (2022). Remibrutinib, a novel BTK inhibitor, demonstrates promising efficacy and safety in chronic spontaneous urticaria. *The Journal of allergy and clinical immunology* 150:1498-506 e2.
3. Mendes-Bastos P, Brasileiro A, Kolkhir P et al. (2022). Bruton's tyrosine kinase inhibition- An emerging therapeutic strategy in immune-mediated dermatological conditions. *Allergy* 77:2355-66.
4. Ringheim GE, Wampole M, Oberoi K. (2021). Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitors and Autoimmune Diseases: Making Sense of BTK Inhibitor Specificity Profiles and Recent Clinical Trial Successes and Failures. *Front Immunol* 12:662223.
5. Robak E, Robak T. (2022). Bruton's Kinase Inhibitors for the Treatment of Immunological Diseases: Current Status and Perspectives. *J Clin Med* 11.