

ỨC CHẾ c-KIT: LIỆU PHÁP ĐIỀU TRỊ ĐẦY TRIỂN VỌNG TRONG MÀY ĐAY MẠN TÍNH KHÁNG TRỊ

Nguyễn Thị Kim Cúc^{1,*}

TÓM TẮT

Mày đay mạn tính kháng trị là một thách thức lớn trong da liễu, với cơ chế bệnh sinh liên quan chặt chẽ đến sự hoạt hóa quá mức của tế bào mast. c-KIT, thụ thể của yếu tố tế bào gốc, đóng vai trò sống còn đối với sự tồn tại và hoạt động của tế bào mast. Việc ức chế c-KIT bằng kháng thể đơn dòng như barzolvolimab và briqueolimab mở ra hướng điều trị mới cho bệnh nhân không đáp ứng với thuốc kháng histamin H1 và Omalizumab. Các thử nghiệm lâm sàng pha I-III cho thấy barzolvolimab giúp cải thiện nhanh và duy trì triệu chứng mày đay mạn tính tự phát và cảm ứng, với tỷ lệ bệnh nhân đạt kiểm soát hoàn toàn cao hơn rõ rệt so với giả dược, đồng thời dung nạp tốt với tác dụng phụ chủ yếu mức độ nhẹ. Briqueolimab vẫn đang trong giai đoạn nghiên cứu nhưng hứa hẹn bổ sung thêm lựa chọn điều trị. Những kết quả này khẳng định kháng thể đơn dòng kháng c-KIT, đặc biệt là barzolvolimab, là liệu pháp đầy triển vọng trong kiểm soát mày đay mạn tính kháng trị.

Từ khóa: c-KIT, Barzolvolimab, Briqueolimab, Mày đay mạn tính, Kháng thể đơn dòng.

1. ĐẠI CƯƠNG

Mày đay mạn tính (CU: Chronic urticaria) vẫn là một thách thức lớn trong y học bởi diễn biến bệnh dai dẳng và chưa có thuốc điều trị khỏi bệnh. Cơ chế bệnh sinh của CU phức tạp với vai trò trung tâm là tế bào mast của da. Đây là tế bào miễn dịch bẩm sinh, cư trú chủ yếu ở vùng trung bì, quanh mạch máu, thần kinh và nang lông. Tế bào mast được trang bị rất nhiều thụ thể để nhận ra mầm bệnh xâm nhập hoặc tổn thương mô bằng cách giải phóng các chất trung gian viêm như histamin, cytokin, chemokin và protease. Do đó, chúng đóng vai trò quan trọng trong nhiều quá trình sinh lý của cơ thể như bảo vệ vật chủ, quá trình liền thương ... Tuy nhiên, khi quá trình giải phóng các chất trung gian viêm, chủ yếu là histamin được giải phóng thông qua các thụ thể hoạt hóa trên màng tế bào mast và gây nên sản phù và hoặc

phù mạch của CU. Gây chết tế bào mast làm mất toàn bộ chức năng của tế bào này, có thể là một liệu pháp điều trị thay thế cho các liệu pháp điều trị riêng lẻ như ức chế thụ thể hoạt hóa.

c-KIT (CD117) là thụ thể của yếu tố tế bào gốc (SCF: Stem cell factor) có vai trò quan trọng đối với sự tồn tại, di chuyển, biệt hóa và trưởng thành của tế bào mast. Khi thụ thể này bị ức chế thì tế bào mast của toàn cơ thể bị chết, khi đó dù có mặt của các yếu tố kích hoạt cũng không thể gây bệnh. Các thuốc phân tử nhỏ ức chế c-KIT bằng cách ức chế trực tiếp hoạt động của tyrosin kinase cấu thành (liên kết với miền kinase bằng cách ngăn chặn sự chuyển nhóm phosphate sang tyrosin trên chất nền protein và sự kích hoạt tiếp theo của protein đã phosphoryl hóa). Một số thuốc phân tử nhỏ như imatinib mesylate, avapritinib và midostaurin đã được chấp thuận trong điều trị bệnh mastocytosis hệ thống tiến triển. Khác với các thuốc phân tử nhỏ, các kháng thể đơn dòng kháng c-KIT như barzolvolimab và briqueolimab ức chế c-KIT bằng cách liên kết trực tiếp với c-KIT, làm cho thụ thể này không gắn với SCF, do đó, không ảnh hưởng đến các

¹Bệnh viện Da liễu Trung ương

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

DOI: 10.56320/tcdlhnv.52.363

tyrosin kinase không liên quan nên tác dụng phụ ít hơn.

Dựa trên những cơ sở đó, các kháng thể đơn dòng kháng c-KIT đã được đưa vào thử nghiệm lâm sàng trong điều trị CU kháng trị với các liệu pháp thông thường như thuốc kháng histamin H1 (AH1: H1 antihistamine), Omalizumab hoặc ciclosporin.

2. CƠ CHẾ TÁC DỤNG

Barzolvolimab và Brequilimab đều là kháng thể đơn dòng IgG1 người hóa nhằm mục tiêu cụ thể vào thụ thể c-KIT (CD117) nhưng có sự khác biệt trong cấu trúc và cơ chế tác dụng (Bảng 2.1).

Bảng 2.1. Sự khác biệt về cơ chế tác động giữa Barzolvolimab và Brequilimab

Đặc điểm	Barzolvolimab	Brequilimab
Cấu trúc	IgG1 có glycosyl hóa	IgG1 không glycosyl hóa
Cơ chế tác động lên c-KIT	Ức chế dị lập thể (Allosteric): Gắn vào vị trí đặc hiệu trên c-KIT (khác với vị trí liên kết của SCF), làm thay đổi cấu hình của c-KIT để ngăn chặn sự dime hóa và kích hoạt ngay cả khi có mặt SCF	Phong tỏa trực tiếp: Cạnh tranh và chặn trực tiếp vị trí liên kết của SCF trên c- KIT. Hiệu quả phụ thuộc vào ái lực liên kết cực cao để đảm bảo kháng thể luôn chiếm ưu thế so với SCF trong việc giành vị trí trên thụ thể.
Ưu điểm	Duy trì ức chế ổn định, bất chấp sự gia tăng SCF nội sinh bù trừ của cơ thể	Loại bỏ glycosyl hóa giúp tránh tương tác với thụ thể FcγR, giảm nguy cơ kích hoạt tế bào mast ngoài ý muốn
Ái lực với c-KIT	Dưới mức nanomol (<1 nM)	Rất cao, dưới mức picomol (<5 pM)
Thời gian bán thải	Có thời gian bán thải dài, khoảng 20 ngày, phù hợp để điều trị các bệnh viêm mạn tính cần sự ức chế c-KIT liên tục, với tần suất tiêm mỗi 4 hoặc 8 tuần	Có thời gian bán thải ngắn hơn, khoảng 9 ngày. Điều này cho phép tạo ra "khoảng trống không thuốc" nhanh hơn, giúp các tế bào mang c-KIT khỏe mạnh khác phục hồi sau khi tế bào mục tiêu đã bị cạn kiệt.

3. HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ

Kết quả nghiên cứu ban đầu từ các thử nghiệm lâm sàng pha I và II của Barzolvolimab đã khẳng định tiềm năng của thuốc này trong CU kháng trị với AH1 và hoặc Omalizumab. Trong khi đó, nghiên cứu pha 1b/2a (BEACON) của Brequilimab vẫn đang trong quá trình hoàn thiện các giai đoạn thử nghiệm lâm sàng và chưa được công bố chính thức.

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

Thử nghiệm lâm sàng pha Ib (NCT04538794) trên 45 người trưởng thành được chẩn đoán CSU kháng trị với AH1 có mức độ bệnh từ trung bình đến nặng (UAS7>16) với 4 phác đồ barzolvolimab truyền tĩnh mạch 0,5mg/kg mỗi 4 tuần, 1,5mg/kg

mỗi 4 tuần, 3mg/kg mỗi 8 tuần và 4,5mg/kg mỗi 8 tuần. Kết quả ghi nhận barzolvolimab làm giảm nhanh triệu chứng của CSU ngay sau tuần 1 ở tất cả các liều (71% bệnh nhân đạt UAS7<6, 57% đạt UAS7=0) và duy trì hiệu quả đến tuần 12 (tương ứng là 77% và 43%), cao hơn so với giả dược (30% đạt UAS7<6). Biến cố bất lợi hay gặp nhất thay đổi màu tóc mức độ nhẹ, giảm bạch cầu trung tính mức độ nhẹ đến trung bình và không kèm với nhiễm trùng. Kết quả này gợi ý rằng Barzolvolimab dung nạp tốt. Sự thay đổi nồng độ tryptase (giảm) và SCF (tăng) cho thấy barzolvolimab đạt hiệu quả giảm triệu chứng của CSU liên quan đến giảm số lượng tế bào mast.

Thử nghiệm lâm sàng pha II (NCT05368285) trên 208 bệnh nhân (BN) CSU kháng trị với AH1 (trong đó tỉ lệ đã dùng Omalizumab là khoảng 21%)

với các phác đồ 75mg tiêm dưới da mỗi 4 tuần hoặc 150mg mỗi 4 tuần hoặc 300mg mỗi 8 tuần trong 16 tuần. Nghiên cứu cho thấy Barzolvolimab cải thiện triệu chứng sẵn phù và phù mạch sớm trong 2 tuần đầu và rõ ràng hơn tại tuần 12, liều 150mg và 300mg đạt kết quả vượt trội về giảm điểm UAS7 so với giả dược (tương ứng là -23,87; -23,02 và -10,47), đặc biệt tỉ lệ BN đạt UAS7=0 tương ứng là 37,5%; 51,1% và 6,4% ($p<0,05$). Kết quả tại thời điểm tuần 52 cho thấy có tới 71% BN đạt UAS7=0 trong nhánh dùng Barzolvolimab 150mg mỗi 4 tuần, cao hơn so với nhánh dùng liều 300mg mỗi 8 tuần (52,3%) và nhánh dùng giả dược chuyển sang Barzolvolimab là gần 59%. Ngoài ra, nghiên cứu này cũng cho thấy đáp ứng điều trị giữa nhóm BN chưa và đã dùng Omalizumab, giữa nhóm có nồng độ IgE toàn phần thấp và nhóm có nồng độ IgE bình thường/cao là như nhau. Tác dụng phụ của thuốc chủ yếu ở mức độ nhẹ và trung bình, 14% thay đổi màu tóc, 9% giảm bạch cầu trung tính nhưng không có sự khác biệt về tỉ lệ nhiễm trùng so với giả dược. Lí do của các biến cố bất lợi này liên quan đến sự biểu hiện của c-KIT trên màng các tế bào khác như tế bào gốc tạo máu, tế bào sắc tố và tế bào mầm...

Nghiên cứu pha III EMBARQ-CSU1 và EMBARQ-CSU2 (NCT06455202 và NCT06445023) về Barzolvolimab đang được tiến hành trên gần 2000 bệnh nhân CSU trưởng thành kháng trị với AH1 đã từng hoặc chưa từng dùng Omalizumab trước đó tại 43 quốc gia và hơn 500 trung tâm nghiên cứu. Đây là nghiên cứu pha 3 có quy mô lớn nhất từng được thực hiện trong lĩnh vực CSU kháng trị với AH1, đồng thời có tốc độ thu tuyển BN nhanh nhất (hoàn thành sớm trước 6 tháng so với kế hoạch). Kết quả của nghiên cứu này dự định được công bố vào cuối năm 2026.

3.2. Mày đay mạn tính cảm ứng (CIndU: Chronic inducible urticaria)

Thử nghiệm lâm sàng pha Ib (NCT04548868) với liều duy nhất truyền tĩnh mạch Barzolvolimab 3mg/kg đối với BN được chẩn đoán mày đay do

lạnh ($n=10$), chứng da vẽ nổi ($n=10$). Kết quả tại tuần 12 cho thấy Barzolvolimab dung nạp khá tốt: tỉ lệ thay đổi màu tóc mức độ nhẹ là 76% (xuất hiện 4-6 tuần sau dùng thuốc và phục hồi 10-12 tuần sau ngừng thuốc), phản ứng tiêm truyền là 43% (chủ yếu là ngứa, nóng rát và nổi sẵn phù tại vị trí tiêm, hồi phục tự nhiên) và thay đổi vị giác là 38% (thoáng qua và hồi phục sau 12 tuần ngừng thuốc). Hiệu quả điều trị đạt được ngay từ tuần 1 với tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn là 95%, tuần 8 là 65% và tuần 12 là 40%. Tỉ lệ này tương quan với số lượng tế bào mast tại da, nồng độ tryptase, SCF và Barzolvolimab trong huyết thanh.

Thử nghiệm lâm sàng pha II với chứng da vẽ nổi và mày đay do lạnh không đáp ứng với AH1 một lần nữa chứng minh hiệu quả của Barzolvolimab. Kết quả tại tuần 12 cho thấy với liều 150mg mỗi 4 tuần tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn (test kích thích âm tính) đạt gần 47% (mày đay do lạnh) và 58% (chứng da vẽ nổi), tương ứng 53% và 42% với liều 300mg mỗi 8 tuần, cao hơn giả dược là 13% và 3%. Tỉ lệ bệnh nhân đạt điểm kiểm soát bệnh tốt và hoàn toàn ($UCT\geq 12$) lên đến 69%. Tác dụng phụ thường gặp là thay đổi màu tóc (13%) và giảm bạch cầu trung tính (10%) nhưng không có mối liên quan đến nhiễm trùng.

Dựa trên thành công của thử nghiệm lâm sàng pha II, thử nghiệm lâm sàng pha III (EMBARQ-ColdU và SD) đã khởi động vào tháng 12 năm 2025, dự kiến thu tuyển 240 bệnh nhân nhằm khẳng định lại hiệu quả và an toàn của Barzolvolimab trong CIndU.

4. KẾT LUẬN

Kháng thể đơn dòng kháng c-KIT như barzolvolimab là một giải pháp điều trị đầy triển vọng, mang lại khả năng kiểm soát nhanh chóng, sâu sắc và bền vững các triệu chứng của mày đay mạn tính kháng trị với thuốc kháng histamin H1 và hoặc Omalizumab.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Maurer M, Metz M, Anderson J, et al. Anti-KIT Barzolvolimab for Chronic Spontaneous Urticaria. *Allergy*. Aug 2025;80(8):2178-2186. doi:10.1111/all.16598
2. Metz M, Mitha E, Leflein J, et al. A Randomized Dose-Finding Study of Anti-KIT Barzolvolimab in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria. *The Journal of allergy and clinical immunology*. Feb 24 2026;doi:10.1016/j.jaci.2026.02.018
3. Metz M, Stander S, Moiin A, et al. Safety and efficacy of barzolvolimab, an anti-KIT monoclonal antibody, in adults with moderate-to-severe prurigo nodularis: A randomized phase 1b intravenous single dose study. *J Am Acad Dermatol*. Aug 19 2025;doi:10.1016/j.jaad.2025.08.022
4. Monino-Romero S, Mahnke NA, Terhorst-Molawi D, et al. Depletion of mast cells with barzolvolimab, an anti-KIT antibody, does not affect mast cell progenitors. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. May 29 2025;doi:10.1111/jdv.20735
5. Wedi B. Inhibition of KIT for chronic urticaria: a status update on drugs in early clinical development. *Expert Opin Investig Drugs*. Jul-Dec 2023;32(11):1043-1054. doi:10.1080/13543784.2023.2277385
6. Terhorst-Molawi D, Hawro T, Grekowitz E, et al. Anti-KIT antibody, barzolvolimab, reduces skin mast cells and disease activity in chronic inducible urticaria. *Allergy*. May 2023;78(5):1269-1279. doi:10.1111/all.15585

SUMMARY

Review

c-KIT INHIBITION: A PROMISING THERAPEUTIC APPROACH IN REFRACTORY CHRONIC URTICARIA

Nguyen Thi Kim Cuc^{1,*}

ABSTRACT

Refractory chronic urticaria remains a major challenge in dermatology, driven by excessive mast cell activation. c-KIT, the receptor for stem cell factor, is essential for mast cell survival and function. Inhibition of c-KIT with monoclonal antibodies such as barzolvolimab and briquilimab offers a novel therapeutic approach for patients unresponsive to H1-antihistamines and Omalizumab. Clinical trials from phase I to III have demonstrated that barzolvolimab provides rapid and sustained symptom control in both chronic spontaneous and inducible urticaria, with significantly higher complete response rates compared to placebo and good tolerability, with mainly mild adverse events. Briquilimab is still under investigation but shows promise as an additional option. These findings highlight anti-c-KIT monoclonal antibodies, particularly barzolvolimab, as a highly promising therapy for refractory chronic urticaria.

Keywords: c-KIT, Barzolvolimab, Briquilimab, Chronic urticaria, Monoclonal antibodies.

¹National Hospital of Dermatology and Venereology

* Correspondence: Email: kimcuc190989m@gmail.com