

## KIT Inhibition by Imatinib in Patients with Severe Refractory Asthma

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2017	N Engl J Med	72,406	Tratamiento	Katherine N. Cahill, Howard R. Katz, Jing Cui, Juying Lai, Shamsah Kazani, Allison Crosby-Thompson, et al.	376: 1911-20. DOI: 10.1056/NEJMoa1613125

### Texto en inglés

**BACKGROUND:** Mast cells are present in the airways of patients who have severe asthma despite glucocorticoid treatment; these cells are associated with disease characteristics including poor quality of life and inadequate asthma control. Stem cell factor and its receptor, KIT, are central to mast-cell homeostasis. We conducted a proof-of-principle trial to evaluate the effect of imatinib, a KIT inhibitor, on airway hyperresponsiveness, a physiological marker of severe asthma, as well as on airway mast-cell numbers and activation in patients with severe asthma.

**METHODS:** We conducted a randomized, double-blind, placebo-controlled, 24-week trial of imatinib in patients with poorly controlled severe asthma who had airway hyperresponsiveness despite receiving maximal medical therapy. The primary end point was the change in airway hyperresponsiveness, measured as the concentration of methacholine required to decrease the forced expiratory volume in 1 second by 20% (PC20). Patients also underwent bronchoscopy.

**RESULTS:** Among the 62 patients who underwent randomization, imatinib treatment reduced airway hyperresponsiveness to a greater extent than did placebo. At 6 months, the methacholine PC20 increased by a mean ( $\pm$ SD) of  $1.73 \pm 0.60$  doubling doses in the imatinib group, as compared with  $1.07 \pm 0.60$  doubling doses in the placebo group ( $P=0.048$ ). Imatinib also reduced levels of serum tryptase, a marker of mast-cell activation, to a greater extent than did placebo (decrease of  $2.02 \pm 2.32$  vs.  $0.56 \pm 1.39$  ng per milliliter,  $P=0.02$ ). Airway mast-cell counts declined in both groups. Muscle cramps and hypophosphatemia were more common in the imatinib group than in the placebo group.

**CONCLUSIONS:** In patients with severe asthma, imatinib decreased airway hyperresponsiveness, mast-cell counts, and tryptase release. These results suggest that KIT-dependent processes and mast cells contribute to the pathobiologic basis of severe asthma.

### Inhibición-KIT por imatinib en pacientes con asma grave refractaria

**ANTECEDENTES:** los mastocitos están presentes en las vías respiratorias de pacientes con asma grave a pesar del tratamiento con glucocorticoides; estas células están asociadas con características de la enfermedad, incluida la mala calidad de vida y el control inadecuado del asma. El factor de

células madre y su receptor, KIT, son fundamentales para la homeostasis de células cebadas.

Llevamos a cabo un ensayo clínico para evaluar el efecto del imatinib, un inhibidor de la de la tirosina quinasa (KIT), sobre la hiperreactividad de las vías respiratorias, marcador fisiológico de asma grave, así como sobre el número de mastocitos y la activación de las vías respiratorias en pacientes con asma grave.

**MÉTODOS:** llevamos a cabo un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas de duración con imatinib en pacientes con asma gravemente controlada que tenían hiperreactividad de las vías respiratorias a pesar de recibir la terapia médica máxima. El punto final primario fue el cambio en la hiperreactividad de las vías respiratorias, medida como la concentración de metacolina requerida para disminuir el volumen espiratorio forzado en 1 segundo en un 20 % (PC20). A los pacientes también se les realizó una broncoscopia.

**RESULTADOS:** entre los 62 pacientes que se aleatorizaron, el tratamiento con imatinib redujo la hiperreactividad de las vías respiratorias en mayor medida que el placebo. A los 6 meses, la PC20 de la metacolina aumentó en una media ( $\pm$  DE) de  $1,73 \pm 0,60$  dosis duplicadas en el grupo de imatinib, en comparación con  $1,07 \pm 0,60$  dosis duplicadas en el grupo de placebo ( $p = 0,048$ ). El imatinib también redujo los niveles de triptasa sérica, un marcador de la activación de los mastocitos, en mayor medida que el placebo (disminución de  $2,02 \pm 2,32$  vs.  $0,56 \pm 1,39$  ng por mililitro,  $p = 0,02$ ). El recuento de células cebadas de las vías respiratorias disminuyó en ambos grupos. Las parestesias y la hipofosfatemia fueron más comunes en el grupo de imatinib que en el grupo de placebo.

**CONCLUSIONES:** en pacientes con asma grave, imatinib disminuyó la hiperreactividad de las vías respiratorias, los recuentos de células cebadas y la liberación de triptasa. Estos resultados sugieren que los procesos dependientes de KIT y los mastocitos contribuyen a la base fisiopatológica del asma grave.