

KRAS突变药物的研究进展

夏雪敏¹, 李彤¹, 白俊^{2*}

¹西安医学院研究生工作部, 陕西 西安

²陕西省人民医院肿瘤内科, 陕西 西安

收稿日期: 2025年6月17日; 录用日期: 2025年7月9日; 发布日期: 2025年7月17日

摘要

KRAS突变是诸多癌症的重要驱动因素, 长期以来被认为是“不可成药”的靶点。该综述总结了近年来KRAS靶向治疗取得的突破性进展, 对于推动KRAS突变癌症的治疗具有重要意义, 也为未来研究方向提供了参考。

关键词

KRAS突变, 治疗药物, 耐药机制, 联合治疗策略, 新型疗法

Advances in Research on Drugs Targeting KRAS Mutation

Xuemin Xia¹, Tong Li¹, Jun Bai^{2*}

¹Graduate Work Department, Xi'an Medical College, Xi'an Shaanxi

²Department of Medical Oncology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Jun. 17th, 2025; accepted: Jul. 9th, 2025; published: Jul. 17th, 2025

Abstract

The KRAS mutation remains a pivotal oncogenic driver in multiple cancer types and has long been considered an “undruggable” target. This review systematically compiles the breakthrough advancements in KRAS-targeted therapeutics achieved in recent years, underscoring their significant implications for advancing the management of KRAS-mutated malignancies. Additionally, it offers critical insights for guiding future research trajectories in this field.

*通讯作者。

文章引用: 夏雪敏, 李彤, 白俊. KRAS 突变药物的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(7): 1059-1069.

DOI: 10.12677/acm.2025.1572092

Keywords

KRAS Mutation, Therapeutic Agents, Drug Resistance Mechanisms, Combination Therapy Strategies, Novel Therapeutic Approaches

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. KRAS 及其信号转导

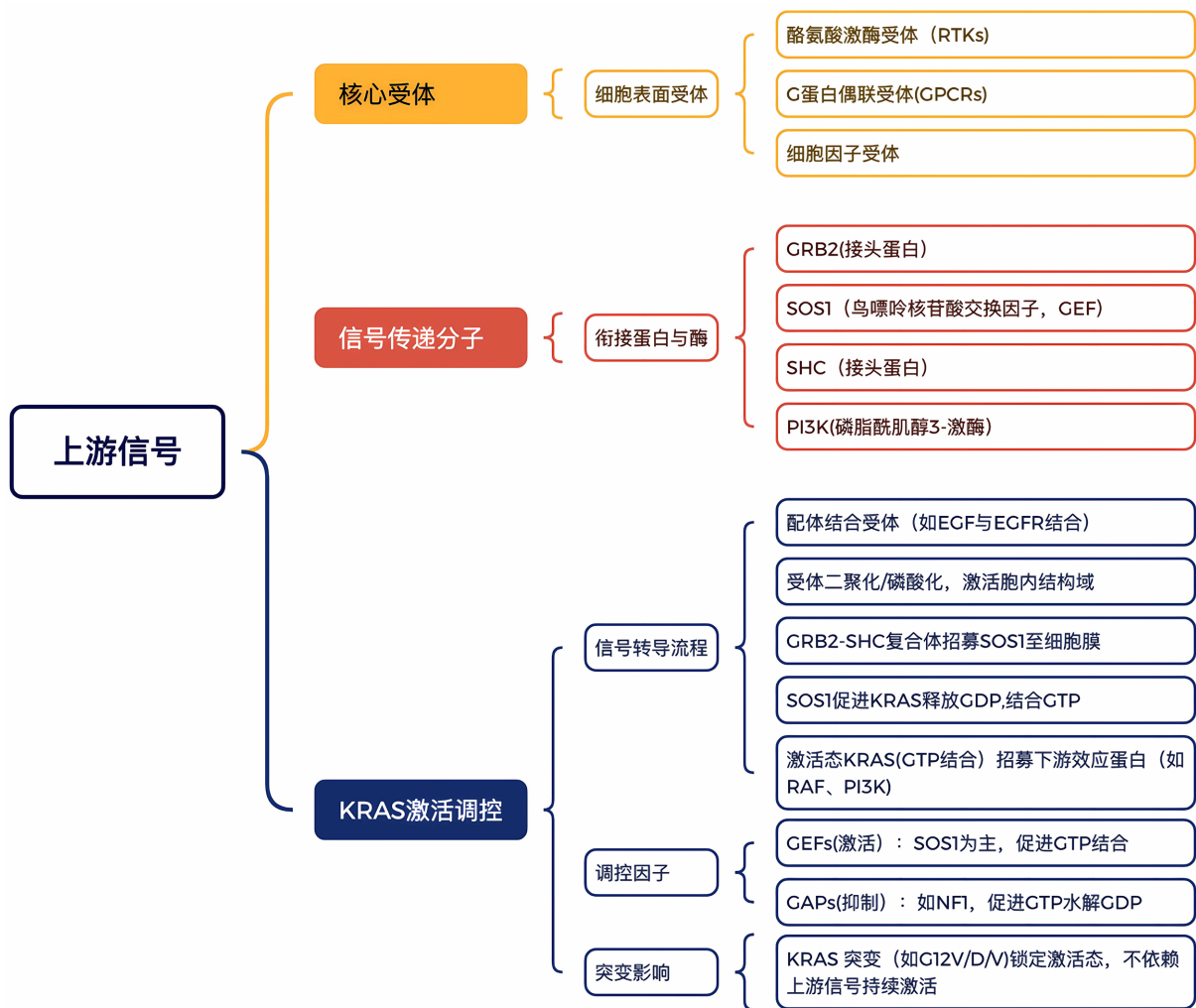
Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物(Kirsten rats arcomaviral oncogene homolog, KRAS)是 RAS 基因家族的一员。在 RAS 基因家族中, 还有 NRAS 和 HRAS [1], 相应的 RAS 蛋白家族包括三种亚型(KRAS、HRAS 和 NRAS), 85%的 RAS 驱动的癌症是由 KRAS 突变引起的[2]。KRAS 蛋白包含 α 螺旋链和 β 折叠链, 其结构功能域可划分为 N 端的 G 结构域和 C 端的高变区域[3] [4]。G 结构域包括效应区和变构区, 包含核苷酸结合位点以及效应蛋白和调节蛋白的结合位点。效应区包括 P 环、开关区域 I、开关区域 II, 其中开关区域 I (SWI)和开关区域 II (SWII)在 RAS 亚型中具有保守性, 是介导蛋白-蛋白相互作用的重要区域。SWI 和 SWII 区域对于 RAS 活性至关重要。当 RAS 处于 GTP 结合的活性状态时, GTP 分子中的磷酸分别与 SWI 的 35 位苏氨酸和 SWII 的 60 位 Gly 形成氢键; GTP 被水解时, SWI 和 SWII 随即分开, 恢复非活性构象。变构区在各种 RAS 亚型中具有 86%的相似性, 与蛋白构象分布状态和膜相互作用有关[5]。

C 端高变区的 CAAX 序列(C-半胱氨酸, A-脂肪族氨基酸, X-任意氨基酸)需经法尼基转移酶催化, 进行脂质修饰(法尼基化), 进而通过多聚赖氨酸的静电作用锚定于细胞膜[6]。这一过程是 KRAS 激活的必要条件, 也是间接抑制策略的重要靶点——法尼基转移酶抑制剂(FTIs)可阻断 KRAS 膜定位, 干扰其与下游效应蛋白的相互作用。若 CAAX 盒的法尼基化修饰被阻断, KRAS 无法正确定位到细胞膜, 其与 GTP 的结合能力及下游信号传导将显著受损, 导致肿瘤细胞增殖受抑。干扰这一过程的药物(如 FTIs)通过阻断 KRAS 的亚细胞定位实现间接抑制。

KRAS 的 G12 位于 KRAS 蛋白 SWI、SWII 以及 P-loop 三方交界的区域。根据肿瘤中该位点氨基酸残基的变化情况, KRAS 的 12 位 Gly 可能产生 10 余种不同形式的突变, 其中突变为天冬氨酸(G12D)、缬氨酸(G12V)和半胱氨酸(G12C)的发生频率最高。

KRAS 蛋白实质是一种小的 GTP 酶, 在细胞内当它与 GDP 结合时, 处于失活状态; 当它与 GTP 结合时, 处于激活状态, 调控多条包括 MAPK (丝裂原活化蛋白激酶), PI3K 等下游信号通路。通过将膜生长因子受体与细胞内信号通路和转录因子偶联, 在失活状态与激活状态间的精细转换调控下游信号通路, 发挥着二元开关作用[1], 从而保持正常的生物功能。其“开关”作用受两类因子调节, 一类是鸟嘌呤核苷酸交换因子(guanine nucleotide exchange factors, GEFs), 能催化 KRAS 与 GTP 结合, 促进 KRAS 激活, 另一类是 GTP 酶激活蛋白(GTPase activating proteins, GAPs), 能促进与 KRAS 结合的 GTP 水解为二磷酸鸟苷(guanosine diphosphate, GDP), 从而抑制 KRAS 激活。因此, KRAS 常常被视为调节 GDP-GTP 的开关。KRAS 的上游信号通路主要包括细胞表面受体, 在受到外界信号刺激后, 通过 KRAS 传递信号刺激细胞增殖和迁移[7]。KRAS 突变会破坏鸟嘌呤交换周期, 导致 KRAS 被锁定在活跃的 GTP 结合状态下, 从而激活下游信号通路。涉及 KRAS 的途径有 3 种: 上游信号通路、KRAS 信号通路和下游信号通路[8]。

KRAS 的上游信号[9]通路主要负责将细胞外信号传递至 KRAS 蛋白, 调控其活性状态。见图 1 所示。



Presented with xmind

Figure 1. Schematic diagram of the signaling mechanism of the KRAS upstream signaling pathway**图 1.** KRAS 上游信号通路传导机制示意图

如图 1 所示, 信号传递包含以下关键步骤:

① 配体 - 受体结合与 RTK (酪氨酸激酶受体) 激活。

生长因子(如表皮生长因子 EGF)与 RTK (如 EGFR)结合→受体二聚化→胞内结构域酪氨酸残基磷酸化→形成 GRB2-SOS 复合物结合位点。GRB2 (生长因子受体结合蛋白 2)作为衔接分子, 通过 SH2 结构域结合磷酸化的 RTKs, 招募 SOS1/2 (GEFs)至细胞膜, 促进 KRAS-GDP 释放并结合 GTP, 激活 KRAS。

② KRAS 的激活: GDP-GTP 交换。

③ SOS1 被招募至细胞膜, 催化 KRAS 释放 GDP 并结合 GTP→KRAS-GTP 构象改变, 暴露效应结构域, 结合下游效应蛋白(如 RAF、PI3K)。

④ 负调控机制: GTP 酶激活蛋白(GAPs)、NF1 (神经纤维瘤蛋白): 主要 GAP, 促进 KRAS-GTP 水解为 GDP, 失活 KRAS。NF1 突变(如神经纤维瘤病)导致 GAP 功能缺失, 间接激活 KRAS, 可导致 KRAS 持续激活, 常见于胰腺癌、黑色素瘤。

p120GAP: 协同 NF1 抑制 KRAS 活性, 其表达下调与肿瘤恶性程度正相关。

KRAS 的上游信号通路通过“生长因子-RTK-GRB2-SOS-KRAS”轴实现信号传递，其异常激活(如 RTK 突变、GEFs 过表达、GAPs 缺失)是 KRAS 驱动肿瘤的核心机制。KRAS 信号通路的主要作用是通过激活下游信号分子调节细胞增殖、分化和存活。下游途径包括 RAF-MEK-ERK 信号通路、PI3K-AKT-mTOR 信号通路等[10]，进而影响细胞增殖、代谢、存活、分化、细胞周期进程的调节。KRAS 信号激活是一个多步骤的复杂过程，主要涉及 KRAS 翻译后修饰、质膜定位作用、与效应蛋白的相互作用等过程[11]。深入解析 KRAS 信号转导的分子机制，不仅揭示了其致癌的核心逻辑，也为突破“不可成药”瓶颈提供了关键线索。然而，长达四十年的研发困境表明，靶向 KRAS 需克服独特的分子障碍。

2. KRAS 靶向治疗的突破：从“不可成药”到多策略干预

KRAS 长达四十年的“不可成药”僵局，本质上源于其独特的分子结构与作用机制对传统药物设计理念的挑战，主要体现在以下三方面：

第一：缺乏明确药物结合口袋

KRAS 蛋白表面平滑，传统小分子抑制剂依赖的“受体 - 配体”互补结合模式难以实现。例如，早期针对 GTP 结合位点的竞争性抑制剂研发均告失败——KRAS 与 GTP 的结合亲和力高达皮摩尔级(<1 nm) [12]，而细胞内 GTP 浓度约 500 nm，药物无法通过竞争结合阻断其活性。典型案例包括：法尼基转移酶抑制剂(FTIs)的临床折戟：尽管 FTIs 通过阻断 KRAS 的法尼基化修饰抑制其膜定位，但 KRAS 可通过替代脂质修饰(如棕榈酰化)补偿定位缺陷，导致疗效有限，且 FTIs 对正常细胞的毒性显著，最终未能突破临床瓶颈。

第二：信号通路的核心枢纽地位

KRAS 作为 RAF-MEK-ERK、PI3K-AKT-mTOR 等多条关键通路的上游枢纽，传统“下游通路抑制”策略(如 MEK 抑制剂)易引发旁路激活耐药[13]。例如，单药抑制 MEK 虽能短暂控制肿瘤，但很快因 PI3K 通路代偿性激活导致复发，且联合用药毒性叠加问题突出。

第三：突变异质性与构象动态性

KRAS 突变类型多样(如 G12C/D/V 等)，且蛋白在 GDP/GTP 结合态间动态循环，传统抑制剂难以针对特定突变体的构象特征精准干预。例如，针对泛 KRAS 的“开关区域”抑制剂因无法区分突变型与野生型 KRAS，导致严重脱靶毒性，临床前研究中频繁因肝毒性、心血管毒性终止。因此，尽管 KRAS 突变的致癌机制早在数十年前就被发现，研发人员长期面临靶向挑战。直到特异性靶向 KRAS G12C 的共价抑制剂索托雷塞(Sotorasib)和阿达格拉西布(Adagrasib)的批准上市才打破 KRAS 蛋白“不可成药”的这一历史[14] [15]。对比分析：传统策略与现代技术的范式转换，见表 1。

Table 1. The paradigm shift from traditional strategies to modern technologies

表 1. 传统策略与现代技术的范式转换

维度	传统小分子抑制剂	变构共价抑制剂(以 G12C 为例)
作用靶点	GTP 结合位点(正构位点)	变构位点(如 G12C 半胱氨酸/S-II 口袋)
结合模式	可逆竞争性结合	不可逆共价结合 + 变构效应
关键技术	高通量筛选(HTS)	结构生物学 + 片段筛选(FBDD) + 共价化学
选择性	难以区分突变型与野生型 KRAS	仅靶向突变型 KRAS (如 G12C)，野生型无巯基
临床突破	因毒性或耐药性均未上市	索托雷塞、阿达格拉西布获批(客观缓解率 36%~42%)
耐药性应对	单药易引发二次突变或旁路激活	联合治疗(如 SOS1/SHP2 抑制剂)已进入临床

3. KRAS 抑制剂的作用机制与治疗策略

目前关于靶向 KRAS 突变体的小分子抑制剂主要集中在 KRAS G12C、KRAS G12D 和泛 KRAS 抑制剂, 关于 KRAS G12R 和 KRAS G12S 的小分子抑制剂也有部分报道, 但能直接作用并特异性抑制 KRAS G12V 突变体活性较好的小分子药物却鲜有报道。在肺癌中, KRAS 癌基因替换通常发生在外显子 2 的密码子 12 和 13 处, 常见的密码子变体包含 G12C, G12D, G12V 和 G12A [16][17]。目前 KRAS 抑制剂主要分为直接靶向于 KRAS 的抑制剂(共价、变构)和间接作用 KRAS 的抑制剂两类。

3.1. 直接靶向抑制剂

3.1.1. 直接抑制剂(共价抑制剂)

KRAS G12C 突变将 12 位甘氨酸(Gly)替换为半胱氨酸(Cys), 其巯基(-SH)成为共价抑制剂的关键作用位点。这类药物通过与 Cys 形成不可逆共价键, 将 KRAS 锁定在无活性的 GDP 结合态, 阻断其与下游效应蛋白(如 RAF、PI3K)的相互作用。研究还发现 RAS 突变并非处于和 GTP 持续结合的激活状态, 而是处于 GTP 与 GDP 之间的相互循环[7][18], 这不仅解释了仅靶向 KRAS 和 GDP 结合状态的抑制剂为何可以发挥治疗作用, 同时为相关信号调控的研究带来了可能。代表药物: 索托拉西布(Sotorasib, AMG510)是一种口服的 KRAS G12C 抑制剂, 是首个获得美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于晚期 KRAS G12C 突变型 NSCLC 的靶向药物。其分子中的丙烯酰胺基团与 G12C 巯基形成硫醚键, 结合于开关区域 II (SWII)的 S-II 变构口袋, 抑制 GDP-GTP 交换, IC_{50} 低至 12 nm。阿达格拉西布(Adagrasib, MRTX849)也获 FDA 批准用于 KRAS G12C 突变型 NSCLC [19]。通过氰基丙烯酸胺基团与 G12C 巯基发生迈克尔加成反应, 结合半衰期长达 24 小时, 具有更强的持续抑制能力。共同作用特点: 仅识别 G12C 突变型 KRAS, 对野生型无作用, 显著降低脱靶毒性; 依赖 KRAS 在 GDP/GTP 循环中短暂停留的非活性构象(约 5%~10%的 GDP 态比例)发挥作用。目前, Sotorasib、Adagrasib 都在临床进行联合用药研究。除了与一线治疗的化疗药物联合使用外, 联合方案策略主要涉及两个方面。

① 与上下游或相关通路抑制剂联用: 该策略主要是基于更好地抑制 KRAS 通路或者防止其反馈激活的思路。例如 KRAS-G12C 抑制剂与 MEK 抑制剂、SOS1 抑制剂、蛋白酪氨酸磷酸酶 2 (Src homology 2 domain containing phosphatase, SHP2)抑制剂、EGFR 抑制剂联用, 都是基于上述思考。其中与 SHP2 的联合用药是新近较受关注的联合用药策略。

② Sotorasib 与免疫检查点抑制剂联用显示出持久的治疗效果[20]。据此, 与 PD-1 抑制剂联用也是临床大力探索的重要方向。根据新近披露的研究计划, Adagrasib 也在探索与 PD-1 抑制剂联用治疗 NSCLC 患者。

3.1.2. 直接抑制剂(变构抑制剂)

除了上述两种已上市药物, 仍有许多 KRAS G12C 直接抑制剂正在开展临床试验, 然而另外两个常见突变位点 G12D、G12V 等缺乏巯基的突变型, 研发聚焦于变构口袋的非共价结合, 抑制剂的研发较 G12C 更加困难。G12D 抑制剂(如 MRTX1133): 通过与 G12D 突变体的核苷酸结合域变构位点(如 P1 口袋)可逆结合, 阻断 GDP 释放和 GTP 结合, 抑制下游 ERK 信号通路激活, 体外实验显示对 G12D 突变肿瘤细胞的 IC_{50} 低至纳摩尔级。泛 KRAS 抑制剂: 靶向 KRAS 各亚型共有的保守变构位点(如 SWI 区域的 P4 口袋), 通过诱导构象变化抑制核苷酸交换, 代表药物如 LY3499446, 目前处于临床联合用药研究阶段。MRTX1133 可以与 G12D 可逆性结合, 抑制核苷酸交换, 从而抑制下游信号通路激活, 阻碍肿瘤生长, 在体外实验中已取得了优越的疗效[21]。G12V 的直接抑制剂也尚处于探索阶段。攻克除 G12C 外的其他 KRAS 位点仍是目前需要解决的难题。

3.2. 间接抑制剂

KRAS 在胞内信号传递通路中处于关键位置,通过阻断 KRAS 上、下游信号转导,可开发出多种间接抑制 KRAS 的小分子化合物。主要包括:影响 KRAS 在细胞中正常分布小分子抑制剂,抑制 KRAS 释放 GDP 的 SOS1 抑制剂,抑制 KRAS 脱磷酸化的 SHP2 抑制剂和抑制 KRAS 调控的下游信号通路的抑制剂等。

3.2.1. 靶向调节 KRAS 活性蛋白

KRAS 的激活与失活的信号传导过程受各种因子及酶的催化,所以在开发研究 KRAS 抑制剂的思路上可通过抑制因子功能或酶活性,从而间接降低 KRAS 活性。在 RAS 信号通路中现阶段最受关注的 2 个靶点分别是 SOS1 和 SHP2。

(1) SOS1

间接靶向抑制 KRAS SOS1 (son of sevenless 1)作为鸟嘌呤核苷酸交换因子(GEF),可以促进 GDP 的释放,使 RAS 蛋白和 GTP 结合激活下游信号通路。抑制剂如 BI 1701963,通过与 SOS1 竞争结合 RAS 蛋白,从而抑制 RAS 蛋白的持续激活[22] [23]。尽管早期临床试验因毒性终止,但联合 KRAS G12C 抑制剂(如 Adagrasib + BI 1701963)可延缓耐药性产生。

(2) SHP2

SHP2 是一种蛋白酪氨酸磷酸酶,是第一个被发现的促进癌症发展的酪氨酸磷酸酶,特别是与乳腺癌、肺癌等多种癌症的发生有着密切关系。SHP2 作为致癌基因,介导 RAS-ERK 信号通路的激活,促进癌细胞的增殖[24]。抑制剂如 TNO155、RMC-4630 可阻断 KRAS 突变肿瘤的适应性耐药。临床前研究显示,SHP2 抑制剂与 KRAS G12C 抑制剂联用可协同抑制 ERK 磷酸化,增强抗肿瘤效应[25]。2024 年 ASCO 会议中,KRAS G12C 抑制剂(如 LY3537982)联合 SHP2 抑制剂(RMC-4630)的 Ib 期数据显示,客观缓解率提升至 58%。

3.2.2. 抑制下游信号通路

一般来说,肿瘤细胞的生长主要由典型的 MAPK/ERK 和 PI3K/AKT/mTORC1 信号通路控制[26]。一项研究显示,使用 CRISPR-Cas9 技术将 KRAS 基因完全敲除后,也不会影响 KRAS 突变模型中的细胞活力,两种主要的下游效应物 ERK 和 AKT 的激活并未受到抑制[27]。因此有研究认为,PI3K 依赖性 MAPK 途径抑制剂可能成为克服耐药性的潜在突破点。

(1) 靶向 RAF-MEK-ERK 信号通路的抑制剂

在抗癌药物研究信号通路筛选中,癌症细胞生长以及侵袭和转移等过程均有 RAS/RAF/MEK/ERK 通路参与[28] [29]。由于该信号通路负责细胞增殖,因此通过研究小分子抑制剂将其阻断成为重要的研究方向。在 RAS/RAF/MEK/ERK 信号通路中,MAPK 表达异常是判断癌症发生的标志,目前阻断 KRAS 突变肿瘤的策略主要集中在抑制下游 MAPK 信号转导[30] [31]。

MEK 抑制剂:如曲美替尼(Trametinib)通过抑制 MEK1/2,阻断 ERK 磷酸化。临床研究显示,索托拉西布联合 MEK 抑制剂(如 MRTX1133 + MRTX0064)可克服部分耐药突变(如 G12C→G12D)。

多靶点抑制剂:如索拉非尼(Sorafenib),是可口服的、可进行多靶点治疗的 KRAS 小分子抑制剂[32]。同时作用于 RAF 和血管内皮生长因子受体(VEGFR),在 KRAS 突变肝癌[33]中显示一定疗效。

(2) 抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的抑制剂

布帕利西(buparlisib, BKM120)是一种广谱 PI3K 抑制剂。可阻断 KRAS 突变肿瘤的代谢重编程和细胞存活信号[34]。值得注意的是,KRAS 敲除实验显示部分肿瘤依赖 PI3K 通路持续激活,提示该类药物可能成为克服 KRAS 抑制剂耐药的关键[35]。

3.2.3. PROTAC

PROTACs (Proteolysis-Targeting Chimera, 蛋白降解靶向嵌合体)是一种利用蛋白降解机制的新药研发策略[36], 通过招募 E3 泛素连接酶, 诱导靶蛋白泛素化降解。PROTACs 降解剂实际上是一种双功能分子, 形状类似哑铃, 一端带有能与靶蛋白结合的小分子, 另一端是能招募 E3 泛素连接酶结合的小分子, 中间由连接器(linker)连接。PROTACs 技术利用细胞中经典的泛素-蛋白酶体途径, 实现对靶蛋白的降解作用。“2020 年, Crews 团队[37]开发了首个 KRAS G12C-PROTAC 降解剂, 其通过招募 E3 泛素连接酶 CRBN, 在 NCI-H2030 肺癌细胞中实现 KRAS G12C 的高效降解($DC_{50} = 0.25 \sim 0.76 \mu\text{mol/L}$)。值得注意的是, 该分子在荷瘤小鼠模型中可显著降低肿瘤体积, 且具有‘催化式’降解特性——单个 PROTAC 分子可循环参与多次降解反应, 区别于传统抑制剂的‘占位-抑制’模式”[38]。

3.2.4. 膜定位干扰剂

法尼基转移酶抑制剂(FTIs)通过阻断 KRAS 的 CAAX 盒法尼基化修饰, 使其无法锚定细胞膜[6], 丧失信号传导能力。尽管单药疗效有限, 但其与 G12C 抑制剂联用可通过“双重定位抑制”增强抗肿瘤效果[39]。

3.3. 新型疗法

3.3.1. 肿瘤疫苗

肿瘤基因突变可产生新的肿瘤特异性抗原, 从而激活免疫系统攻击相应的肿瘤细胞。目前合作开发了一种名为 mRNA-5671 的 mRNA 肿瘤疫苗, 编码 KRAS 突变特异性新抗原(G12C/D/V/G13C), 诱导 T 细胞识别并攻击表达突变 KRAS 的肿瘤细胞[40]。临床前研究显示, 其激活的 T 细胞可在荷瘤小鼠中显著缩小肿瘤体积, 目前联合 PD-1 抑制剂帕博利珠单抗 I 期试验正在进行(NCT03948763)。

3.3.2. 二甲双胍

二甲双胍通过抑制 KRAS 突变细胞的膜通道蛋白 MATE1, 使其在胞内富集并抑制 RAS/ERK 和 AKT/mTOR 通路。临床观察显示, 携带 KRAS 突变的结直肠癌患者服用二甲双胍后总生存期延长 37.8 个月, 其机制与降糖作用无关[41], 目前前瞻性临床试验正在验证。

3.3.3. 双特异性抗体

双特异性抗体: 如 MCLA-128 (靶向与乳腺癌相关的 HER2 和 HER3 蛋白的双特异性抗体)的 I/II 期数据。MCLA-128 是一种 IgG1 型双特异性抗体, 其 Fc 段可以与自然杀伤细胞(NK 细胞)、巨噬细胞等免疫细胞表面的 Fc 受体结合, 招募这些免疫细胞到肿瘤细胞附近, 激活免疫细胞对肿瘤细胞的杀伤作用, 通过 ADCC 效应来清除肿瘤细胞。新增“KRAS-G12C × CD3 双抗”, 从而招募 T 细胞靶向突变 KRAS。

3.3.4. 纳米药物递送系统

纳米药物递送系统: LNP (脂质纳米粒)是一种常用的药物递送载体。它可以将 siRNA 包裹在内部, 保护 siRNA 不被核酸酶降解, 同时帮助 siRNA 更好地进入细胞。LNP 还可以通过修饰特定的配体, 实现对肿瘤细胞的靶向递送, 提高药物在肿瘤组织中的富集程度, 减少对正常组织的副作用。siRNA 是一种新型核酸药物, 通过 RNA 干扰(RNAi)机制, 在转录后水平靶向沉默靶基因的表达。细胞内的双链 RNA (dsRNA)被核酸酶切割成小干扰 RNA (siRNA), 可以与体内一些酶一起形成 RNA 诱导沉默复合体(RISC)。RISC 中的 siRNA 会识别并结合与其互补的 mRNA 序列, 然后在核酸酶的作用下将 mRNA 降解, 从而阻止其翻译成蛋白质, 实现对特定基因表达的调控。(如 siRNA-LNP 靶向 KRAS G12D)的临床前数据, 其肿瘤富集效率比传统化疗高 3~5 倍, 与小分子抑制剂相比, siRNA 可沉默突变 KRAS 的 mRNA, 实现“基

因层面”抑制，避免蛋白构象动态性导致的耐药，引用《Nature Nanotechnology》2023 年研究。

4. KRAS 耐药

尽管上述 KRAS 突变抑制剂显示了明显的治疗效果，但在临床使用中仍会出现耐药现象[42]。抗癌药物的耐药性分为原发耐药性及获得耐药性。临床前研究暗示了多种可能的耐药机制，可降低 KRAS G12C 抑制剂的治疗效果[43]。获得性耐药的主要机制包括 KRAS 基因二次突变(如 G12C→G12D/S、Y96D)，其中 G12C→G12D 突变通过引入负电荷基团阻断共价抑制剂结合，Y96D 突变则通过稳定激活态构象增强下游信号。临床研究显示，约 25%接受索托拉西布治疗的患者会出现此类突变[35]。此外，旁路代谢途径反馈性激活也是导致耐药的重要原因，如 HIF-1 α /VEGF 通路、YAP/TAZ 通路等。除了上述两条通路，KRAS 突变旁路代谢途径激活还涉及 MAPK、PI3K-AKT-mTOR 等通路，KRAS 突变会使这些通路持续激活，导致细胞增殖、存活和代谢等过程异常，从而使肿瘤细胞对 KRAS 抑制剂产生耐药性。《Nature Cancer》2024 年发表的研究指出，增强子结合蛋白 2 (EZH2)作为重要的组蛋白甲基转移酶，其异常调控在 KRAS 突变肿瘤耐药中具有重要意义。同时，EZH2 还可通过与 KRAS 下游的一些信号分子相互作用，如激活 PI3K-AKT-mTOR 信号通路，促进细胞的生长、存活以及代谢重编程，进一步增强肿瘤细胞的耐药性。因此，临床亟需开发出有效的联合治疗方案[44]，以充分对抗在使用 Sotorasib 和 Adagrasib 治疗期间出现的获得性耐药[45]。

5. KRAS 研究进展及展望

目前 KRAS G12C 抑制剂的研发已取得一定成果，Sotorasib 和 Adagrasib 的获批为 KRAS 突变型 NSCLC 患者的靶向治疗带来了曙光，KRAS 突变药物研发已从“不可成药”转向多靶点、多策略并进的阶段。在 2023 年 Nature Medicine 的研究显示，Sotorasib (索托拉西布)联合帕博利珠单抗在 KRAS 突变型 NSCLC 中 ORR 即客观缓解率(Objective Response Rate)达 50%，较单药提升近 20%，这种协同作用源于 PD-1 抑制剂解除免疫抑制，而 KRAS 抑制剂重塑肿瘤免疫微环境。另外，2024 年美国临床肿瘤学会 (American Society of Clinical Oncology) ASCO 年会公布的 CodeBreak 101 研究显示，Sotorasib 联合 PI3K α 抑制剂 Alpelisib 将 ORR 提升至 42.9%，较单药提升近 20 个百分点。同时，2024 年美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network) NCCN 指南首次纳入 KRAS G12C 突变检测，并推荐对 PD-L1 阴性患者优先考虑 KRAS 抑制剂联合免疫治疗，这也反映了 KRAS 抑制剂与 PD-1/PD-L1 单抗联合治疗在临床实践中的重要性和潜在价值，但一线治疗地位的确立仍需更大规模的 III 期数据支持。

目前来看，针对 G12C 突变的抑制剂仍是靶向 KRAS 治疗肿瘤的主流方向。而且，针对 KRAS G12C 抑制剂临床表现不够完美的情况来看，不少研究者也采用了联合用药的策略[24] [46]，未来，联合疗法、新型抑制剂及基因编辑技术(如 CRISPR-Cas9)通过敲除突变 KRAS 等位基因，在临床前模型中已显示清除肿瘤干细胞的潜力；而靶向 KRAS 新抗原的 TCR-T 细胞疗法(如 mRNA-5671 激活的特异性 T 细胞)正进入临床 I 期，有望实现对突变细胞的精准杀伤[47]。如 G12D 特异性 TCR-T 的 I 期临床数据(如 NCT05583717 的初步安全性结果)，并讨论其与 PD-1 抑制剂联用的协同效应。此外，基于 AI 的药物设计平台(如 AlphaFold2)已用于预测新型变构抑制剂与 KRAS 非经典口袋的结合模式，为泛 KRAS 抑制剂开发提供了新工具[48]。但毒副作用的增加是需要解决的问题，仍需进一步研究以期在疗效与安全性间达到平衡。总之，这些新的在研药物[40]不仅开拓了 KRAS 治疗的新领域，为不同类型的 KRAS 突变患者带来了更多的治疗方法，也为研究 RAS 基因提供了有价值的方向。随着多样化治疗研究方法的开展，征服 KRAS 突变型 NSCLC 并非不可能，更好的疗效、更高的特异性与更高的安全性将是下一步研究的方向和目标。

参考文献

- [1] Simanshu, D.K., Nissley, D.V. and McCormick, F. (2017) RAS Proteins and Their Regulators in Human Disease. *Cell*, **170**, 17-33. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.06.009>
- [2] Hobbs, G.A., Der, C.J. and Rossman, K.L. (2016) RAS Isoforms and Mutations in Cancer at a Glance. *Journal of Cell Science*, **129**, 1287-1292. <https://doi.org/10.1242/jcs.182873>
- [3] Huang, L., Guo, Z., Wang, F. and Fu, L. (2021) KRAS Mutation: From Undruggable to Druggable in Cancer. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **6**, Article No. 386. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00780-4>
- [4] Pylayeva-Gupta, Y., Grabocka, E. and Bar-Sagi, D. (2011) RAS Oncogenes: Weaving a Tumorigenic Web. *Nature Reviews Cancer*, **11**, 761-774. <https://doi.org/10.1038/nrc3106>
- [5] 贾潇潇, 张鹏, 景元明, 等. KRAS 突变型非小细胞肺癌靶向治疗的新进展[J]. 浙江医学, 2023, 45(14): 1549-1553, 1559.
- [6] Nan, X., Tamgüney, T.M., Collisson, E.A., Lin, L., Pitt, C., Galeas, J., et al. (2015) Ras-GTP Dimers Activate the Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK) Pathway. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **112**, 7996-8001. <https://doi.org/10.1073/pnas.1509123112>
- [7] Patricelli, M.P., Janes, M.R., Li, L., Hansen, R., Peters, U., Kessler, L.V., et al. (2016) Selective Inhibition of Oncogenic KRAS Output with Small Molecules Targeting the Inactive State. *Cancer Discovery*, **6**, 316-329. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-15-1105>
- [8] Liu, P., Wang, Y. and Li, X. (2019) Targeting the Untargetable KRAS in Cancer Therapy. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **9**, 871-879. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2019.03.002>
- [9] 徐嘉若, 朱玉莹, 姚广涛, 等. 靶向 KRAS 信号通路的抗肿瘤抑制剂研发现状[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(23): 2189-2193.
- [10] Khan, I., Rhett, J.M. and O'Bryan, J.P. (2020) Therapeutic Targeting of RAS: New Hope for Drugging the “Undruggable”. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular Cell Research*, **1867**, Article ID: 118570. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2019.118570>
- [11] Ostrem, J.M., Peters, U., Sos, M.L., Wells, J.A. and Shokat, K.M. (2013) K-Ras(G12C) Inhibitors Allosterically Control GTP Affinity and Effector Interactions. *Nature*, **503**, 548-551. <https://doi.org/10.1038/nature12796>
- [12] Lindsay, C.R., Jamal-Hanjani, M., Forster, M. and Blackhall, F. (2018) KRAS: Reasons for Optimism in Lung Cancer. *European Journal of Cancer*, **99**, 20-27. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.05.001>
- [13] Li, Q., Li, Z., Luo, T. and Shi, H. (2022) Targeting the PI3K/AKT/mTOR and RAF/MEK/ERK Pathways for Cancer Therapy. *Molecular Biomedicine*, **3**, Article No. 47. <https://doi.org/10.1186/s43556-022-00110-2>
- [14] Désage, A., Léonce, C., Swaldutz, A. and Ortiz-Cuaran, S. (2022) Targeting KRAS Mutant in Non-Small Cell Lung Cancer: Novel Insights into Therapeutic Strategies. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article 796832. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.796832>
- [15] Lam, K.K., Wong, S.H. and Cheah, P.Y. (2023) Targeting the ‘Undruggable’ Driver Protein, KRAS, in Epithelial Cancers: Current Perspective. *Cells*, **12**, Article 631. <https://doi.org/10.3390/cells12040631>
- [16] Liu, C., Zheng, S., Wang, Z., Wang, S., Wang, X., Yang, L., et al. (2022) KRAS-G12D Mutation Drives Immune Suppression and the Primary Resistance of Anti-PD-1/PD-L1 Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Communications*, **42**, 828-847. <https://doi.org/10.1002/cac2.12327>
- [17] Rohatgi, A. and Govindan, R. (2022) Targeting KRAS G12C Mutation in Lung Adenocarcinoma. *Lung Cancer*, **165**, 28-33. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2021.12.021>
- [18] Lito, P., Solomon, M., Li, L., Hansen, R. and Rosen, N. (2016) Allele-Specific Inhibitors Inactivate Mutant KRAS G12C by a Trapping Mechanism. *Science*, **351**, 604-608. <https://doi.org/10.1126/science.aad6204>
- [19] (2022) U.S. FOOD and Drug Administration (FDA) Accepts Mirati Therapeutics’ New Drug Application for Adagrasib as Treatment of Previously Treated KRASG12C-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer. <https://www.biospace.com/u-s-food-and-drug-administration-fda-accepts-mirati-therapeutics-new-drug-application-for-Adagrasib-as-treatment-of-previously-treated-krasg12c-mutated-non-small-cell-lung-cancer>
- [20] Canon, J., Rex, K., Saiki, A.Y., Mohr, C., Cooke, K., Bagal, D., et al. (2019) The Clinical KRAS(G12C) Inhibitor AMG 510 Drives Anti-Tumour Immunity. *Nature*, **575**, 217-223. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1694-1>
- [21] Wang, X., Allen, S., Blake, J.F., Bowcut, V., Briere, D.M., Calinisan, A., et al. (2021) Identification of MRTX1133, a Noncovalent, Potent, and Selective KRAS^{G12D} Inhibitor. *Journal of Medicinal Chemistry*, **65**, 3123-3133. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c01688>
- [22] Hofmann, M.H., Gmachl, M., Ramharter, J., Savarese, F., Gerlach, D., Marszalek, J.R., et al. (2021) BI-3406, a Potent and Selective SOS1-KRAS Interaction Inhibitor, Is Effective in KRAS-Driven Cancers through Combined MEK

- Inhibition. *Cancer Discovery*, **11**, 142-157. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-20-0142>
- [23] Zhou, C., Fan, Z., Zhou, Z., Li, Y., Cui, R., Liu, C., *et al.* (2022) Discovery of the First-in-Class Agonist-Based SOS1 Protacs Effective in Human Cancer Cells Harboring Various KRAS Mutations. *Journal of Medicinal Chemistry*, **65**, 3923-3942. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c01774>
- [24] Ruess, D.A., Heynen, G.J., Ciecieski, K.J., Ai, J., Berninger, A., Kabacaoglu, D., *et al.* (2018) Mutant KRAS-Driven Cancers Depend on PTPN11/SHP2 Phosphatase. *Nature Medicine*, **24**, 954-960. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0024-8>
- [25] Fedele, C., Li, S., Teng, K.W., Foster, C.J.R., Peng, D., Ran, H., *et al.* (2020) SHP2 Inhibition Diminishes KRASG12C Cycling and Promotes Tumor Microenvironment Remodeling. *Journal of Experimental Medicine*, **218**, e20201414. <https://doi.org/10.1084/jem.20201414>
- [26] Kaiser, J. (2019) After Decades, Progress against an 'Undruggable' Cancer Target. *Science*, **366**, 561. <https://doi.org/10.1126/science.366.6465.561>
- [27] Muzumdar, M.D., Chen, P., Dorans, K.J., Chung, K.M., Bhutkar, A., Hong, E., *et al.* (2017) Survival of Pancreatic Cancer Cells Lacking KRAS Function. *Nature Communications*, **8**, Article No. 1090. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00942-5>
- [28] Zhu, Z., Golay, H.G. and Barbie, D.A. (2014) Targeting Pathways Downstream of KRAS in Lung Adenocarcinoma. *Pharmacogenomics*, **15**, 1507-1518. <https://doi.org/10.2217/pgs.14.108>
- [29] Yaeger, R. and Corcoran, R.B. (2019) Targeting Alterations in the RAF-MEK Pathway. *Cancer Discovery*, **9**, 329-341. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-18-1321>
- [30] Savoia, P., Fava, P., Casoni, F. and Cremona, O. (2019) Targeting the ERK Signaling Pathway in Melanoma. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 1483. <https://doi.org/10.3390/ijms20061483>
- [31] Drosten, M. and Barbacid, M. (2020) Targeting the MAPK Pathway in KRAS-Driven Tumors. *Cancer Cell*, **37**, 543-550. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.03.013>
- [32] Kelly, R.J., Rajan, A., Force, J., Lopez-Chavez, A., Keen, C., Cao, L., *et al.* (2011) Evaluation of KRAS Mutations, Angiogenic Biomarkers, and DCE-MRI in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Receiving Sorafenib. *Clinical Cancer Research*, **17**, 1190-1199. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-10-2331>
- [33] van Malenstein, H., Dekervel, J., Verslype, C., Van Cutsem, E., Windmolders, P., Nevens, F., *et al.* (2013) Long-Term Exposure to Sorafenib of Liver Cancer Cells Induces Resistance with Epithelial-to-Mesenchymal Transition, Increased Invasion and Risk of Rebound Growth. *Cancer Letters*, **329**, 74-83. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2012.10.021>
- [34] Moss, D.Y., McCann, C. and Kerr, E.M. (2022) Rerouting the Drug Response: Overcoming Metabolic Adaptation in KRAS-Mutant Cancers. *Science Signaling*, **15**, eabj3490. <https://doi.org/10.1126/scisignal.abj3490>
- [35] Jiao, D. and Yang, S. (2020) Overcoming Resistance to Drugs Targeting KRAS Mutation. *The Innovation*, **1**, Article ID: 100035. <https://doi.org/10.1016/j.xinn.2020.100035>
- [36] Burslem, G.M. and Crews, C.M. (2020) Proteolysis-Targeting Chimeras as Therapeutics and Tools for Biological Discovery. *Cell*, **181**, 102-114. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.11.031>
- [37] Bond, M.J., Chu, L., Nalawansa, D.A., Li, K. and Crews, C.M. (2020) Targeted Degradation of Oncogenic KRAS^{G12C} by VHL-Recruiting PROTACs. *ACS Central Science*, **6**, 1367-1375. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.0c00411>
- [38] Qi, S., Dong, J., Xu, Z., Cheng, X., Zhang, W. and Qin, J. (2021) PROTAC: An Effective Targeted Protein Degradation Strategy for Cancer Therapy. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article 692574. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.692574>
- [39] Ostrem, J.M.L. and Shokat, K.M. (2016) Direct Small-Molecule Inhibitors of KRAS: From Structural Insights to Mechanism-Based Design. *Nature Reviews Drug Discovery*, **15**, 771-785. <https://doi.org/10.1038/nrd.2016.139>
- [40] Mullard, A. (2019) Cracking KRAS. *Nature Reviews Drug Discovery*, **18**, 887-891. <https://doi.org/10.1038/d41573-019-00195-5>
- [41] Xie, J., Xia, L., Xiang, W., He, W., Yin, H., Wang, F., *et al.* (2020) Metformin Selectively Inhibits Metastatic Colorectal Cancer with the KRAS Mutation by Intracellular Accumulation through Silencing MATE1. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **117**, 13012-13022. <https://doi.org/10.1073/pnas.1918845117>
- [42] Awad, M.M., Liu, S., Rybkin, I.I., Arbour, K.C., Dilly, J., Zhu, V.W., *et al.* (2021) Acquired Resistance to KRAS^{G12C} Inhibition in Cancer. *New England Journal of Medicine*, **384**, 2382-2393. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2105281>
- [43] Xue, J.Y., Zhao, Y., Aronowitz, J., Mai, T.T., Vides, A., Qeriqi, B., *et al.* (2020) Rapid Non-Uniform Adaptation to Conformation-Specific KRAS(G12C) Inhibition. *Nature*, **577**, 421-425. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1884-x>
- [44] Ceddia, S., Landi, L. and Cappuzzo, F. (2022) KRAS-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer: From Past Efforts to Future Challenges. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 9391. <https://doi.org/10.3390/ijms23169391>
- [45] Brown, W.S., McDonald, P.C., Nemirovsky, O., Awrey, S., Chafe, S.C., Schaeffer, D.F., *et al.* (2020) Overcoming

- Adaptive Resistance to KRAS and MEK Inhibitors by Co-Targeting MTORC1/2 Complexes in Pancreatic Cancer. *Cell Reports Medicine*, **1**, Article ID: 100131. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2020.100131>
- [46] Hallin, J., Engstrom, L.D., Hargis, L., Calinisan, A., Aranda, R., Briere, D.M., *et al.* (2020) The KRASG12C Inhibitor MRTX849 Provides Insight toward Therapeutic Susceptibility of KRAS-Mutant Cancers in Mouse Models and Patients. *Cancer Discovery*, **10**, 54-71. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-19-1167>
- [47] Mellema, W.W., Masen-Poos, L., Smit, E.F., Hendriks, L.E.L., Aerts, J.G., Termeer, A., *et al.* (2015) Comparison of Clinical Outcome after First-Line Platinum-Based Chemotherapy in Different Types of KRAS Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Lung Cancer*, **90**, 249-254. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2015.09.012>
- [48] Liu, F., Wang, F., He, J., Zhou, S. and Luo, M. (2023) Correlation between KRAS Mutation Subtypes and Prognosis in Chinese Advanced Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *Cancer Medicine*, **12**, 13123-13134. <https://doi.org/10.1002/cam4.5995>