

## 领域前沿·中国



季红斌, 中国科学院分子细胞科学卓越创新中心研究员。国家杰出青年科学基金获得者, 国家重点研发计划项目首席科学家。长期从事肺癌发病分子机理研究, 在肺癌驱动基因的鉴定、肺腺鳞癌转分化及小细胞肺癌化疗耐药等研究领域取得了国际前沿的成果。在 *Nature*、*Cell*、*Cancer Cell*、*Nature Genet*、*Nat Cancer*、*J Clin Oncol*等期刊发表论文180余篇, 被引19 000余次。

## 肺腺鳞癌转分化驱动KRAS靶向治疗耐药

童欣媛 薛云 张宁霞 季红斌\*

(多细胞体系结构与功能重点实验室, 中国科学院分子细胞科学卓越创新中心/中国科学院上海生物化学与细胞生物学研究所, 中国科学院大学, 上海 200031)

**摘要** KRAS<sup>G12C</sup>抑制剂(Adagrasib和Sotorasib)在靶向治疗KRAS<sup>G12C</sup>突变的肺癌中已显示出较好的临床效果, 然而耐药现象普遍存在。因此, 探究KRAS抑制剂耐药机制极为重要。丝氨酸-苏氨酸激酶11(STK11)/LKB1通常在人肺腺癌中与KRAS共突变, KRAS/LKB1突变亚群对标准治疗响应较差。该研究发现治疗前已富集鳞癌特征的KRAS<sup>G12C</sup>肺腺癌患者具有较短的Adagrasib治疗持续时间, 且这一相关性在STK11/LKB1共突变的亚群中尤为显著。通过建立KRAS抑制剂耐药小鼠模型和腺鳞癌转分化类器官模型, 该研究证明KRAS/LKB1突变的肿瘤细胞可以通过腺鳞癌转分化驱动KRAS抑制剂耐药。机制上, Elf5-ΔNp63转录轴可以调控腺鳞癌转分化过程并影响肿瘤细胞对KRAS抑制剂的药物响应。值得注意的是, 在腺鳞癌转分化过渡状态中高表达的KRT6A基因与较差的Adagrasib响应显著相关。该研究揭示了肺腺鳞癌转分化是驱动KRAS抑制剂耐药的重要机制, 且KRT6A有望成为新的生物学标志物预测患者对KRAS靶向治疗用药的响应。

**关键词** 腺鳞癌转分化; KRAS抑制剂; LKB1; KRT6A

## Adeno-to-Squamous Transition Leads to Resistance to KRAS Inhibitor in Lung Cancer

TONG Xinyuan, XUE Yun, ZHANG Ningxia, JI Hongbin\*

(Key Laboratory of Multi-Cell Systems, Shanghai Institute of Biochemistry and Cell Biology,

Center for Excellence in Molecular Cell Science, University of Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China)

国家重点研发计划(批准号: 2022YFA1103900、2020YFA0803300)和国家自然科学基金(批准号: 32100593)资助的课题

\*通信作者。Tel: 021-54921108, E-mail: hbji@sibcb.ac.cn

This work was supported by the National Basic Research Program of China (Grant No.2022YFA1103900, 2020YFA0803300) and the National Natural Science Foundation of China (Grant No.32100593)

\*Corresponding author. Tel: +86-21-54921108, E-mail: hbji@sibcb.ac.cn

**Abstract** KRAS<sup>G12C</sup> inhibitors, including Adagrasib and Sotorasib, have shown clinical efficacy in targeting KRAS<sup>G12C</sup>-mutated lung cancers. However, most patients develop resistance to these therapies, and it is important to explore the mechanism of KRAS inhibitor resistance. *STK11* (serine/threonine kinase 11)/*LKB1* is frequently co-mutated with *KRAS* in non-small cell lung cancer. Loss of tumor suppressor gene *LKB1* decreases sensitivity to drug treatment. In *KRAS/LKB1* mutant lung adenocarcinoma (ADC) patients treated with Adagrasib monotherapy (KRYSTAL-1), enrichment for a squamous gene signature in the pre-treatment biopsy is significantly correlated with shorter treatment duration. Furthermore, integrative analysis of K<sub>c</sub>L (*KRAS*<sup>LSL-G12C/+</sup>; *Lkb1*<sup>fllox/fllox</sup>) mouse model and K<sub>D</sub>L (*Kras*<sup>LSL-G12D/+</sup>; *Lkb1*<sup>fllox/fllox</sup>) organoid model of lung cancer demonstrates that AST (adeno-to-squamous transition) is a prominent mechanism of acquired resistance to KRAS inhibition. The transcriptomic and epigenomic analyses further reveal that Elf5-ΔNp63 axis regulates AST and modulates response to KRAS inhibition. Importantly, high expression of *KRT6A* in high-plasticity cell state during AST is associated with poor Adagrasib response. Taken together, the study demonstrates that AST is one of the mechanisms of KRAS inhibitor resistance and provides potential biomarkers for KRAS-targeted therapies in lung cancer.

**Keywords** AST (adeno-to-squamous transition); KRAS inhibitor; LKB1; KRT6A

## 1 肺腺鳞癌转分化与靶向治疗耐药的相关性

肺癌是全世界致死率极高的癌症之一,其亚型分类复杂。传统的肺癌治疗方式为手术治疗、放射疗法以及化学疗法。随着精准医疗概念的出现,针对不同患者的不同基因突变谱,分子靶向治疗也成为较为普遍的治疗方式。中国肺癌患者中,表皮生长因子(epidermal growth factor receptor, *EGFR*)突变较为普遍,针对*EGFR*突变的分子靶向治疗药物已发展到第四代。虽然靶向药物临床治疗取得了一定的疗效,但仍有较多病例报道患者在治疗后出现耐药。在第三代靶向*EGFR*突变药物奥西替尼耐药后,7%~9%的*EGFR*突变肺腺癌患者在二次活检时表现出肺鳞癌的病理学特征<sup>[1]</sup>,提示靶向治疗耐药过程中存在肺腺鳞癌转分化现象。肺腺癌及肺鳞癌是肺癌中占比较高的亚型,它们具有不同的病理特征,对于药物响应也大不相同。在肺癌的不同亚型之间的转变可能是肿瘤细胞逃脱药物治疗的途径之一,根据肺癌谱系的变化及时调整治疗方案极为重要。

*KRAS*是肺腺癌中除*EGFR*以外最常见的致癌基因之一,长期以来被认为是不可成药靶点,而最近开发的*KRAS*<sup>G12C</sup>抑制剂(Sotorasib和Adagrasib)在肺癌、胰腺癌和结直肠癌中显示出较好的治疗效果<sup>[2-5]</sup>。此外,靶向*KRAS*<sup>G12D</sup>突变的抑制剂MRTX1133也正处于临床试验之中<sup>[6]</sup>。虽然*KRAS*靶向治疗展示出一定的临床前景,但随着临床试验

的深入开展,耐药性的问题也随之出现。在*KRAS*抑制剂Adagrasib的KRYSTAL-1临床试验中,Andrew J AGUIRRE团队<sup>[7]</sup>发现9例肺腺癌耐药患者中就有2例患者的再活检样本表现出肺鳞癌的病理学特征,提示肺腺鳞癌转分化(adeno-to-squamous transition, AST)可能与*KRAS*抑制剂耐药具有潜在关联。但是,肺腺鳞癌转分化是否驱动了*KRAS*抑制剂耐药还有待深入研究。

## 2 腺鳞癌特征与Adagrasib药物响应相关性

KRYSTAL-1是一项I/II期临床研究,116名*KRAS*<sup>G12C</sup>突变非小细胞肺癌患者参与该临床试验并接受Adagrasib单药治疗。为了探究*KRAS*<sup>G12C</sup>突变肺腺癌样本中腺癌或鳞癌特征与药物响应之间的关系,我们分析了这项研究中68例患者治疗前活检样本的全转录组数据以及这些患者对应的Adagrasib治疗持续时间、无进展生存期和总生存期信息。我们对每个患者的肿瘤进行了腺癌和鳞癌相关基因以及鳞癌特征通路的评分,并评估了与临床变量的相关性。患者样本中鳞癌相关基因的高表达与患者接受Adagrasib治疗的持续时间呈负相关,而腺癌相关基因高表达则与治疗持续时间呈正相关。值得注意的是,我们观察到在高表达鳞癌特征的患者队列中Adagrasib治疗持续时间明显缩短。考虑到*STK11/LKB1*突变经常与肺腺癌中的*KRAS*<sup>G12C</sup>突变同时发生,我们研究了鳞癌特征与*STK11/LKB1*突变患者

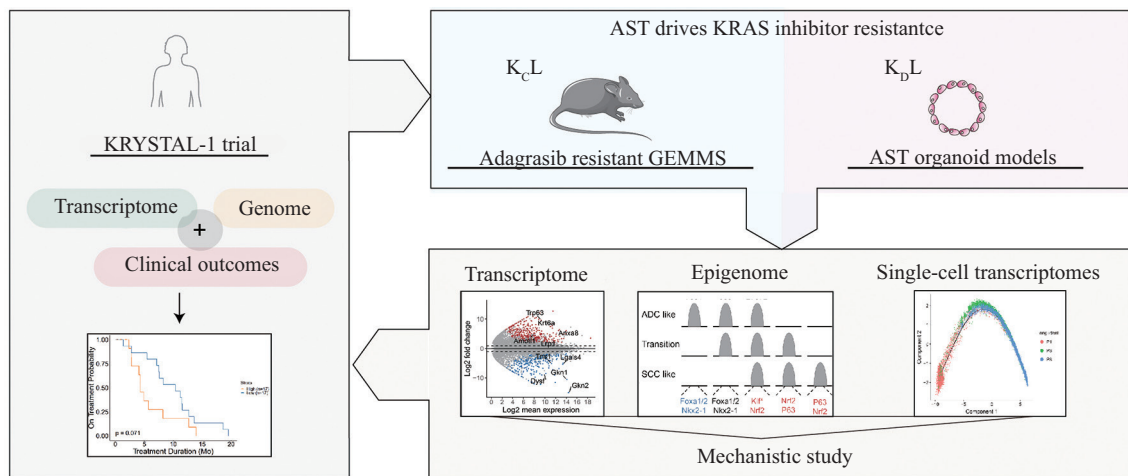
对药物响应之间的关系。我们发现,只有在 *STK11/LKB1* 突变组中,富集鳞癌特征的患者具有显著缩短的 Adagrasib 治疗持续时间。这些数据表明,相比于 *STK11/LKB1* 野生型的肺腺癌患者,高表达鳞癌特征的 *STK11/LKB1* 突变型肺腺癌患者接受 Adagrasib 单药治疗的效果更差。

### 3 KRAS抑制剂耐药小鼠模型和腺鳞癌转分化类器官模型的建立

为了进一步研究腺鳞癌转分化与 KRAS 抑制剂耐药相关性,我们结合相关临床数据,利用小鼠模型、类器官模型及多组学测序技术进行深入分析(图1)。基因工程小鼠模型(genetically engineered mouse models, GEMMs)可以很好地模拟临床肺癌的发生发展<sup>[8]</sup>。基于 *KRAS*<sup>G12C</sup> 突变,我们建立了两个肺癌转基因小鼠模型: *KRAS*<sup>LSL-G12C/+</sup>; *Trp53*<sup>fllox/fllox</sup> (*K<sub>C</sub>P*)和 *KRAS*<sup>LSL-G12C/+</sup>; *Lkb1*<sup>fllox/fllox</sup> (*K<sub>C</sub>L*)来深入研究 KRAS 抑制剂耐药与肺腺鳞癌转分化的关系。我们用 Adagrasib 对 *K<sub>C</sub>L* 和 *K<sub>C</sub>P* 小鼠进行药物处理,发现在处理初期肿瘤均明显消退,而经过长期治疗后残留肿瘤产生耐药并复发。有意思的是,只有在 Adagrasib 耐药后的 *K<sub>C</sub>L* 肿瘤中,我们观察到鳞状病理特征和鳞癌标志物  $\Delta$ Np63(p40)的表达。而不管是 *K<sub>C</sub>L* 小鼠模型还是 *K<sub>C</sub>P* 小鼠模型,在没有药物干预的情况下肺肿瘤均显示腺癌病理特征。这些研究结果提示 *LKB1* 突变而非 *P53* 突变可激活肿瘤表型可塑性,而腺鳞癌转分

化是 Adagrasib 获得性耐药的重要机制。

除了 Adagrasib 等 *KRAS*<sup>G12C</sup> 抑制剂外,针对 *KRAS*<sup>G12D</sup> 突变的 MRTX1133 目前也进入临床试验。*KRAS*<sup>G12D</sup> 在肺癌中是除 *KRAS*<sup>G12C</sup> 外常见的 *KRAS* 基因突变之一。*Kras*<sup>LSL-G12D/+</sup>; *Lkb1*<sup>fllox/fllox</sup> (*K<sub>D</sub>L*) 小鼠模型是已建立的成熟的肺腺鳞癌转分化模型<sup>[9-10]</sup>。考虑到小鼠体内模型不利于我们实时观察肿瘤变化情况,我们利用类器官体系在体外进行建模。结果显示一半比例的肺腺癌类器官在体外培养过程中从中空形态向实心形态转变,并伴随着  $\Delta$ Np63 的表达水平增加。不同于原位肿瘤显示腺癌特征,这些类器官原位注射回肺部的移植瘤显示出鳞状细胞特征,证明了类器官模型中腺鳞癌转分化现象的产生。另一半肺腺癌类器官则在长期培养过程中保留了中空形态,相应的同种异体移植瘤显示了腺癌病理特征。基于以上结果,我们建立了腺鳞癌转分化类器官模型,并观察到在具有同样的基因背景(*Kras/Lkb1*)下,存在具有/不具有转分化潜能的肺腺癌亚型,我们将其分别称为可塑型类器官(plastic organoids)和稳定型类器官(stable organoids)。这两类类器官对 *KRAS*-*G12D* 抑制剂 MRTX1133 药物响应有所差异,相比于稳定型类器官,可塑型类器官对 MRTX1133 药物处理不敏感。我们通过建立耐药小鼠模型和类器官模型证明了 *Kras/Lkb1* 突变的肺腺癌具有腺鳞癌转分化的潜能,并且腺鳞癌转分化是 KRAS 抑制剂耐药的重要驱动力。



卡通图展示整合临床数据、小鼠及类器官模型及多组学测序策略进行腺鳞癌转分化在KRAS抑制剂耐药过程中的相关机制探究。

The cartoon showed the working model of the integrated analyses of the clinical data of KRYSTAL-1 trial, the phenotype of Adagrasib-resistant *K<sub>C</sub>L* GEMMs, the sequencing data of AST *K<sub>D</sub>L* organoid models to explore the potential mechanism of AST during KRAS inhibitors resistance.

图1 腺鳞癌转分化在KRAS抑制剂耐药过程中的相关研究的图解摘要(根据参考文献[11]修改)

Fig.1 Schematic illustration of studying the role of AST during KRAS inhibitor resistance (modified from reference [11])

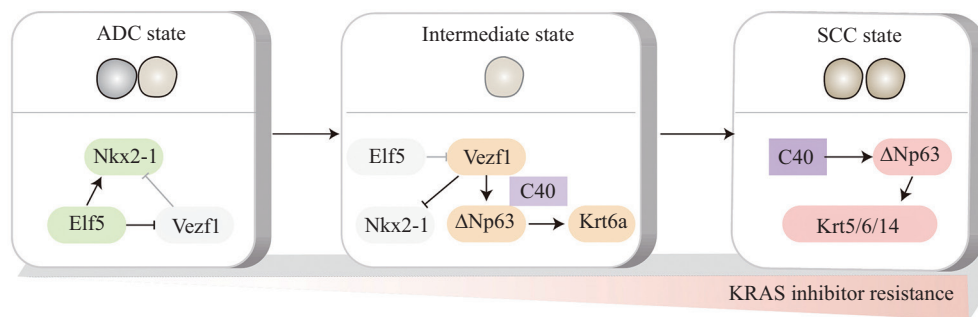
#### 4 谱系转录因子调控肺腺鳞癌转分化介导的KRAS抑制剂耐药

在前期工作中, 我们已研究的腺鳞癌转分化机制中重要的调控因素包括: (1) 胞外基质重塑; (2) 活性氧水平 (reactive oxygen species; ROS); (3) 关键基因变化 (Yes-associated protein, YAP) 等<sup>[9,12-15]</sup>。但腺鳞癌转分化如何调控肿瘤细胞对KRAS靶向药物响应的分子机制尚不清楚。为了明确腺鳞癌转分化的潜在机制, 我们收集了连续代数的可塑型类器官样本并进行了转录组测序 (RNA-seq) 和转座酶可及染色质测序 (ATAC-seq)。我们发现 *Elf5* 在腺鳞癌转分化过程的早期代数中特异表达。ELF5 可结合在 *NKX2-1* 的启动子区域并正向调控 *NKX2-1* 的 RNA 和蛋白水平表达, 其过表达还可增加可塑型类器官对 MRTX1133 药物响应的敏感性。在 KRYS-TAL-1 临床数据中, ELF5 高表达与较长的治疗持续时间呈正相关。这些数据表明, ELF5 通过促进 *NKX2-1* 的表达来维持腺癌谱系的稳定及其对药物的敏感性, 对于腺鳞癌转分化过程具有一定的抑制作用 (图2)。

我们进一步分析潜在的促进腺鳞癌转分化的转录因子, 结果显示  $\Delta Np63$  的表达及其 Motif 富集程度在可塑型类器官中特异性增加, 表明  $\Delta Np63$  可能是腺鳞癌转分化的驱动基因。我们在早期代数的 K<sub>D</sub>L 类器官中过表达  $\Delta Np63$ , 结果显示实心形态的类器官的比例增加了 20%~60%。同时  $\Delta Np63$  的过表达

促进了肿瘤细胞对 MRTX1133 药物耐受。 *Trp63* 基因区域在转分化过程中存在表观重塑, 相比于早期类器官或腺癌样本, 晚期类器官或鳞癌样本中 *C40* 增强子的染色质可及性和 H3K27ac 信号增加。在功能上, 我们发现 *C40* 敲除导致了实心形态类器官比例的减少和  $\Delta Np63$  表达水平的降低。值得注意的是, 我们发现 *C40* 敲除可以部分恢复可塑型类器官对 MRTX1133 的敏感性, 而敲除另一个增强子 *C15* 则不影响其对 MRTX1133 的敏感性。在人的肺腺癌细胞系 NCI-H1373 中过表达  $\Delta Np63$  也促进了肿瘤细胞对 KRAS 抑制剂的耐药。值得注意的是,  $\Delta Np63$  的激活引起了 KRAS 信号通路富集程度下降, 表明在腺鳞癌转分化过程中  $\Delta Np63$  可导致细胞不再依赖 KRAS 信号通路, 从而对 KRAS 抑制剂不响应。

由于 *Elf5* 可以维持腺癌谱系基因表达, 我们推测 *Elf5* 可能作为上游转录因子抑制  $\Delta Np63$  表达。我们在可塑型类器官中过表达了 *Elf5*, 结果显示  $\Delta Np63$  表达水平下降。此外在腺鳞癌转分化过程中 *Elf5* 的表达与  $\Delta Np63$  呈负相关。我们构建了 *Trp63*、*Nkx2-1* 和 *Elf5* 的基因调控网络, 结果表明 *Elf5* 和  $\Delta Np63$  之间并无直接调控关系, 但我们在 *C40* 增强子区域发现了 *Elf5* 下游靶点 *VeZF1* 的 Motif。为了进一步探索 *Elf5* 如何调控  $\Delta Np63$  表达, 我们在 *C40* 敲除的类器官中过表达 *Elf5*, 结果表明  $\Delta Np63$  的表达和类器官形态没有明显变化, 提示 *Elf5* 可能通过与 *C40* 结合从而调控  $\Delta Np63$  的表达。 *VeZF1* 结合在 *C40* 增强子区



卡通图展示在腺癌状态下, *Elf5* 促进 *Nkx2-1* 表达同时抑制 *VeZF1* 表达, 并促进肿瘤细胞对 KRAS 抑制剂的响应。在过渡状态下, *Elf5* 表达水平下降, 而 *VeZF1* 表达上调, *VeZF1* 通过 *C40* 增强子促进  $\Delta Np63$  表达同时抑制 *Nkx2-1* 表达。在鳞癌状态下, *C40* 增强子进一步促进  $\Delta Np63$  表达从而促进 KRT 家族成员表达上调。  $\Delta Np63$  表达增加会促进腺鳞癌转分化、*Krt6a* 表达及对 KRAS 抑制剂的耐受。

In ADC state, *Elf5* promoted the expression of *Nkx2-1* and inhibited the expression of *VeZF1*. Meanwhile, *Elf5* promoted the sensitivity of tumor cells to KRAS inhibitor treatment. In intermediate state, the expression of *Elf5* was downregulated and the expression of *VeZF1* was upregulated. *VeZF1* promoted *C40* enhancer mediated upregulation of  $\Delta Np63$ . In SCC state, *C40* enhancer was important for promoting the expression of  $\Delta Np63$  and *Krt5/6/14*. The upregulation of  $\Delta Np63$  promoted AST process, the expression of *Krt6a* and KRAS inhibitor resistance.

图2 *Elf5*- $\Delta Np63$  转录轴调控腺鳞癌转分化及对 KRAS 抑制剂药物响应 (根据参考文献 [11] 修改)

Fig.2 *Elf5*- $\Delta Np63$  axis regulates AST and response to KRAS inhibitor (modified from reference [11])

域, *Elf5* 过表达导致 *Vezf1* 的表达水平减少, 而敲除 *Elf5* 则促进了 *Vezf1* 的表达, 证明了 *Elf5* 是 *Vezf1* 的抑制因子。进一步实验显示 *Vezf1* 敲除导致  $\Delta$ Np63 表达下降及 NKX2-1 表达增加。这些结果与基因调控网络结果一致, 证明在腺鳞癌转分化过程中, *Elf5* 通过调控 *Vezf1* 来调节  $\Delta$ Np63 的表达, 并影响肿瘤细胞对 KRAS 抑制剂的响应(图2)。

## 5 多组学分析确定腺鳞癌转分化介导耐药的生物学标志物

借助单细胞测序技术(scRNA-seq)和基因模块分析, 我们在可塑型类器官中定义了高表达 *Sftpb* 的肺泡细胞2型(AT2)亚群, 高表达 *Krt5* 和 *Krt14* 的鳞癌亚群, 以及同时表达不同细胞类型特征的高可塑性亚群(HPCS)。通过 RNA velocity 算法分析, 我们证明了 AT2 亚群可以转变为高可塑性亚群, 最终向鳞状细胞转变(图2)。

为了进一步鉴定腺鳞癌转分化驱动 KRAS 抑制剂耐药的重要的标记基因, 我们在 HPCS 亚群、 $\Delta$ Np63 调控基因集和 Adagrasib 耐药肿瘤的转录组数据中挖掘共同表达上调的重叠基因。我们发现了 6 个重叠基因, 包括 *Krt6a*、*Aqp3*、*Wnt4* 等, 我们将这 6 个重叠基因定义为腺鳞癌转分化特征通路。在 KRYSTAL-1 数据中, 我们观察到高表达腺鳞癌转分化特征的肿瘤患者往往具有较短的治疗持续时间。6 个重叠基因中 *KRT6A* 的表达与治疗持续时间的负相关最为显著。我们进一步根据 *KRT6A* 的表达高低对患者进行分类, 观察到 *KRT6A* 高表达患者的总生存率明显低于 *KRT6A* 低表达患者。这些数据提示了 *KRT6A* 是一个广谱的腺鳞癌转分化介导 KRAS 耐药的生物学标志物, 这一发现将有助于临床上筛选患者进行精准治疗。

## 6 总结与展望

腺鳞癌转分化是分子靶向治疗耐药的潜在机制之一<sup>[16]</sup>。然而, 腺鳞癌转分化在 KRAS 抑制剂耐药中的作用尚不清楚。KRAS 基因存在多种突变, 不同突变亚型可激活不同程度的下游信号并影响肿瘤表型。相比于中国人群, KRAS 基因突变在欧美人群中比例较高, 意味着在欧美有更大的几率招募患者(包括 KRAS/LKBI 共突变亚群)并追踪患者对 KRAS 抑制剂的响应。9 例靶向耐药的 KRAS<sup>G12C</sup> 患者中 2 例

肺腺鳞癌转分化患者的出现促使我们探索腺鳞癌转分化是否直接驱动 KRAS 抑制剂耐药。我们分析 KRAS<sup>G12C</sup> 突变患者的临床数据, 发现表达鳞癌特征的肺腺癌患者往往具有较短的药物持续治疗时间。Adagrasib 耐药的小鼠模型和腺鳞癌转分化类器官模型研究结果则进一步证明具有腺鳞癌转分化潜能的肺腺癌对 KRAS 抑制剂有一定的耐药性。通过转录组学和表观组学分析, 我们发现了 *Elf5*- $\Delta$ Np63 转录轴在腺鳞癌转分化及 KRAS 耐药过程中的调控作用。通过多组学多数据整合分析, 我们也首次鉴定出了与腺鳞癌转分化和 KRAS 抑制剂耐药相关的生物学标志物。

临床前和临床研究表明, 肿瘤细胞的可塑性和肿瘤内部基因水平的异质性是药物响应差异的主要原因。STK11/LKBI 突变使肺腺癌具有一定的表型可塑性, 部分肿瘤可通过腺鳞癌转分化逃脱药物治疗。而开发针对 KRAS/LKBI 突变腺癌中高表达鳞癌特征的亚型的新型联合治疗策略, 将有助于最大限度地发挥 KRAS 抑制剂的疗效。筛选出新的腺鳞癌转分化相关的生物学标志物也将有助于临床治疗过程中患者的筛选并推进精准治疗。

## 参考文献 (References)

- [1] SCHOENFELD A J, CHAN J M, KUBOTA D, et al. Tumor analyses reveal squamous transformation and off-target alterations as early resistance mechanisms to first-line osimertinib in EGFR-mutant lung cancer [J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(11): 2654-63.
- [2] JÄNNE P A, RIELY G J, GADGEEL S M, et al. Adagrasib in non-small-cell lung cancer harboring a KRAS<sup>G12C</sup> mutation [J]. N Engl J Med, 2022, 387(2): 120-31.
- [3] HONG D S, FAKIH M G, STRICKLER J H, et al. KRAS<sup>G12C</sup> inhibition with sotorasib in advanced solid tumors [J]. N Engl J Med, 2020, 383(13): 1207-17.
- [4] STRICKLER J H, SATAKE H, GEORGE T J, et al. Sotorasib in KRAS p.G12C-mutated advanced pancreatic cancer [J]. N Engl J Med, 2023, 388(1): 33-43.
- [5] SKOULIDIS F, LI B T, DY G K, et al. Sotorasib for lung cancers with KRAS p.G12C mutation [J]. N Engl J Med, 2021, 384(25): 2371-81.
- [6] HALLIN J, BOWCUT V, CALINISAN A, et al. Anti-tumor efficacy of a potent and selective non-covalent KRASG12D inhibitor [J]. Nat Med, 2022, 28(10): 2171-82.
- [7] AWAD M M, LIU S, RYBKIN I I, et al. Acquired resistance to KRAS<sup>G12C</sup> inhibition in cancer [J]. N Engl J Med, 2021, 384(25): 2382-93.
- [8] LI S, LIU S, DENG J, et al. Assessing therapeutic efficacy of MEK inhibition in a KRAS<sup>G12C</sup>-driven mouse model of lung cancer [J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(19): 4854-64.
- [9] HAN X, LI F, FANG Z, et al. Transdifferentiation of lung adeno-

- carcinoma in mice with *Lkb1* deficiency to squamous cell carcinoma [J]. *Nat Commun*, 2014, 5(1): 3261.
- [10] JI H, RAMSEY M R, HAYES D N, et al. LKB1 modulates lung cancer differentiation and metastasis [J]. *Nature*, 2007, 448(7155): 807-10.
- [11] TONG X, PATEL A S, KIM E, et al. Adeno-to-squamous transition drives resistance to KRAS inhibition in LKB1 mutant lung cancer [J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(3): 413-28.
- [12] GAO Y, ZHANG W, HAN X, et al. YAP inhibits squamous transdifferentiation of *Lkb1*-deficient lung adenocarcinoma through ZEB2-dependent DNp63 repression [J]. *Nat Commun*, 2014, 5(1): 4629.
- [13] LI F, HAN X, LI F, et al. LKB1 inactivation elicits a redox imbalance to modulate non-small cell lung cancer plasticity and therapeutic response [J]. *Cancer Cell*, 2015, 27(5): 698-711.
- [14] FANG Z, HAN X, CHEN Y, et al. Oxidative stress-triggered Wnt signaling perturbation characterizes the tipping point of lung adeno-to-squamous transdifferentiation [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 16.
- [15] TANG S, XUE Y, QIN Z, et al. Counteracting lineage-specific transcription factor network finely tunes lung adeno-to-squamous transdifferentiation through remodeling tumor immune microenvironment [J]. *Natl Sci Rev*, 2023, 10(4): nwad028.
- [16] CHEN Y, TANG W Y, TONG X, et al. Pathological transition as the arising mechanism for drug resistance in lung cancer [J]. *Cancer Commun*, 2019, 39(1): 53.