



竺晓凡, 中国医学科学院血液病医院(血液学研究所)儿童血液病诊疗中心主任, 主任医师, 博士研究生导师, 中国抗癌协会小儿血液肿瘤专业委员会副主委。天津市医学会儿科分会血液学组主委、天津市小儿肿瘤专业委员会副主委。《中华儿科杂志》、《中华血液学杂志》、《中国当代儿科杂志》、《中国实用儿科杂志》、《国际儿科学杂志》等杂志编委。作为通讯作者或第一作者在 *Lancet Oncology*、*JAMA Oncology*、*Nature Genetics*、*Blood* 等国际知名杂志发表多篇文章、获批国家重点研发计划、国家自然科学基金委重大项目、国家自然科学基金委面上项目等多项国家级基金项目。获国家自然科学进步奖二等奖, 宋庆龄儿科医学奖, 天津市自然科学一等奖, 天津市自然科学三等奖, 天津市“三八红旗手”等奖项。

RAS在儿童血液肿瘤中的作用与靶向治疗

宗苏玉 胡甜园 张英驰 竺晓凡*

(中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所), 实验血液学国家重点实验室, 国家血液系统疾病临床医学研究中心, 细胞生态海河实验室, 天津 300020)

摘要 RAS作为调节细胞增殖、分化和生存等功能的关键分子, 在血液肿瘤的发生发展中具有重要作用。RAS突变不仅能通过RAS-RAF-MEK-ERK、RAS-PI3K和RAS-RALGEF-RAL等下游经典的信号通路来促进细胞癌变, 也能通过其他机制来促进肿瘤发生。RAS突变在儿童血液肿瘤中广泛存在, 但由于RAS下游分子、信号通路以及反馈调节通路的复杂性, 使得靶向RAS及相关信号通路的治疗仍存在挑战, 随着对RAS在儿童血液肿瘤中作用机制的深入了解, 出现了一些新的RAS通路靶向药物。该文主要介绍RAS的结构、功能和在儿童血液肿瘤中的突变情况, 并围绕RAS相关信号通路和致病机制以及目前的靶向治疗来展开论述。

关键词 RAS; 儿童血液肿瘤; 靶向治疗

The Role of RAS in Childhood Hematologic Malignancies and RAS-Based Targeted Therapies

ZONG Suyu, HU Tianyuan, ZHANG Yingchi, ZHU Xiaofan*

(State Key Laboratory of Experimental Hematology, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Haihe Laboratory of Cell Ecosystem, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China)

Abstract RAS is involved in regulating various cellular functions, including cell proliferation, differentiation, and survival. The mutated forms of RAS are crucial to the occurrence and development of hematologic malignancies. Mutant RAS induces the activation of multiple signaling pathways, including RAS-RAF-MEK-ERK, RAS-

收稿日期: 2021-11-5 接受日期: 2021-12-6

国家自然科学基金(批准号: 81890992、81870131、82100198)资助的课题

*通讯作者。Tel: 022-23909001, E-mail: xfzhu@ihcams.ac.cn

Received: November 5, 2021 Accepted: December 6, 2021

This work was supported by the National Natural Science of China (Grant No.81890992, 81870131, 82100198)

*Corresponding author. Tel: +86-22-23909001, E-mail: xfzhu@ihcams.ac.cn

PI3K and RAS-RALGEF-RAL, leading to the development of leukemia. Activating mutations of RAS are common in patients with childhood hematologic malignancies. Detailed functional studies of RAS revealed the complexity of RAS targets and its related signaling pathways, which make it challenging to develop novel approaches that target RAS for leukemia treatment. However, a deeper understanding of RAS pathways has yielded novel promising drugs. This review focus on the molecular structure and functions of RAS, the pathological roles of RAS mutation and its related pathways in childhood hematologic malignancies, and the recent progress of RAS-based therapeutic strategies.

Keywords RAS; childhood hematologic malignancies; targeted therapies

RAS(rat sarcoma virus)突变是儿童血液肿瘤中最常见的突变类型之一,并且与不良预后相关。作为细胞调控网络的核心组成部分,RAS蛋白参与调控细胞增殖、分化和存活等关键细胞功能。RAS突变在儿童血液肿瘤发生发展中发挥着重要作用,因此,深入了解RAS及相关信号通路在血液肿瘤中的致病机制有助于开发新的治疗策略和改善儿童血液肿瘤的治疗效果。本文主要介绍了RAS的结构和功能以及在血液肿瘤中的突变情况,并围绕RAS及相关信号通路的致病机制以及目前的靶向治疗研究展开论述。

1 RAS的结构与功能

1.1 RAS的组成

RAS家族包括三个成员:HRAS、KRAS和NRAS。在基因组中,其分别定位于11、12和1号染色体上。RAS基因编码一个21 kDa的蛋白质家族,包括4个高度同源的蛋白质:HRAS、KRAS4A、KRAS4B和NRAS^[1]。KRAS4A和KRAS4B是由于KRAS的可变剪切而形成的,其中KRAS4B是KRAS蛋白的主要亚型。RAS蛋白包括1个6链 β 折叠和5个 α 螺旋。其中G结构域由1—166号残基组成,P环(残基10—17)、开关I(残基30—40)和开关II(残基60—76)构成GTP水解的活化位点及其他效应器和调节元件的相互作用面^[2]。G结构域依据其功能可被分为效应区和变构区2部分。活性位点位于G结构域的前半部分(残基1—86),称为效应区,其序列在4种蛋白亚型中完全相同。变构区位于G结构域的后半部分(残基87—166),包含主要的膜成分结合位点,在所有亚型中具有90%的序列相似性^[3]。

1.2 RAS的活性转化

RAS蛋白的活性主要受到GTP与GDP结合的调节。其存在2种状态,状态1是一种开放构象,它促进核苷酸交换并阻止与效应器的结合;状态2是一种封

闭构象,可以促进GTP水解及与效应器的结合^[4]。尽管所有的RAS蛋白亚型具有90%以上的序列相似性,但最近的研究检测了不同亚型RAS蛋白的水解速率常数,结果显示不同亚型间的生化活性存在明显差异,KRAS和NRAS的催化水解速率常数约为HRAS的三分之一^[5]。RAS蛋白的水解并不依赖于活性位点的通用碱基,而是依赖于保守的溶剂辅助途径^[6]。在生理条件下,鸟嘌呤核苷酸交换因子(guanine nucleotide exchange-factors, GEFs)能够显著加速RAS与GDP的解离,促进游离态的RAS形成^[7];而GTP酶激活蛋白(GTPase-activating proteins, GAPs)则能够显著增加RAS的GTP酶活性,从而使RAS重新回到非活性态^[8]。

1.3 RAS的翻译后修饰

RAS蛋白的C末端存在“高可变区(C-terminal hypervariable regions, HVR)”,其可通过对HVR的翻译后修饰来促进不同的膜定位。在胞质中新合成的RAS蛋白能够被法尼基转移酶修饰,将类异戊二烯添加到C-端的半胱氨酸,从而使RAS蛋白被转运到内质网的表面。随后,内源性RAS转化酶1(RCE1)切割异戊烯化的半胱氨酸上的“AAX”肽。最后,异戊二烯基半胱氨酸羧甲基转移酶(ICMT)再对异戊烯化的半胱氨酸进行甲基酯化修饰^[9]。在上述对C末端“CAAX”的修饰过程后,由于HVR上游的序列差异,RAS亚型在膜运输和定位方面有所不同。NRAS的亚细胞结构定位还依赖于棕榈酰化修饰和异戊二烯结合分子伴侣的相互作用的调节,包括PDE68和VPS35^[10-11]。而KRAS4B则并不经历棕榈酰化,而是依赖于羧基甲基化^[12]。此外,研究提示,NRAS对ICMT介导的羧基甲基化修饰依赖性最高,ICMT修饰的缺乏会降低NRAS对高尔基体的亲和力,导致其在高尔基体的停留时间缩短,从而减少有效的囊泡运输^[13]。尽管RAS的C-端的翻译后修饰已被广泛研究,但对N-端的加工则知之甚少。DHARMAIAH

等^[14]的研究提示, N-端的乙酰化在起始蛋氨酸的切除后能够促进RAS的N末端稳定性, 并且在N末端与RAS中的Mg²⁺结合位点中存在相互作用。

1.4 RAS与质膜的相互作用

质膜(plasma membrane, PM)是RAS蛋白锚定的主要功能成分。RAS蛋白的亚型特异性C-端脂质修饰膜锚定结构域与PM中不同脂质之间的疏水和静电相互作用导致纳米团簇的形成^[15-16]。RAS纳米团簇可选择性地对质膜中的不同脂质进行分类, 如KRAS4B纳米簇选择性地富集具有独特头基和酰基链结构的脂质, 且选择性的脂质分选能力可以介导KRAS对膜扰动的不同信号转导响应^[17]。

2 RAS突变及相关信号通路

RAS参与调节细胞的增殖、分化和凋亡等生理过程, 其主要涉及的下游信号通路包括RAS-RAF-MEK-ERK信号通路、RAS-PI3K信号通路和其他相关信号通路等。RAS突变使RAS维持与GTP结合的活化状态, 从而引起下游信号通路的异常。

2.1 RAS-RAF-MEK-ERK信号通路

RAS介导的RAS-RAF-MEK-ERK信号通路是调节细胞增殖、生长、分化以及迁移等功能的重要信号通路^[18]。受体酪氨酸酶与相关配体结合后激活此信号通路, 并通过RAS、RAF、MEK和ERK分子的级联调控过程, 最终调节下游基因的表达。其中, RAS二聚化被认为是该通路中的关键步骤, 对RAF的激活至关重要^[19]。RUDACK等^[20]构建了NRAS二聚体结构模型, 为进一步了解其生物学功能提供了基础。RAS的二聚化促进了RAF的二聚化和随后的激活。但不同亚型的RAF与突变RAS的亲和力并不是相同的, 利用生物发光共振能量转移技术, 研究者发现C-RAF以高亲和力结合所有突变RAS蛋白, 而BRAF对突变KRAS表现出明显的偏好^[21]。为了进一步明确RAS与RAF的相互作用, SIMANSHU等^[22]构建了KRAS和RAF1的复合晶体结构模型, 结果提示RAF1的CRD结构域在调控RAF的自抑制和活跃状态方面起着至关重要的作用。此外, 越来越多的研究显示, 辅助蛋白在RAS-MAPK信号通路的活化中起到了重要作用^[23-26]。在儿童白血病中, RAS-RAF-MEK-ERK信号通路发挥着重要作用, 儿童血液病中经常检测到此通路相关基因的点突变、基因缺失以及染色体易位, 进而导致RAS-RAF-MEK-ERK信号

通路的失调, 提示其在儿童血液肿瘤发展中的关键地位而且有可能作为治疗儿童白血病潜在的靶点^[27]。

2.2 RAS-PI3K信号通路

RAS活化的另一个主要信号通路是PI3K通路, 该通路在细胞存活和细胞凋亡抑制中起着至关重要的作用。RAS活化后激活PI3Ks, 活化的PI3Ks能够磷酸化PIP2生成PIP3。作为重要的第二信使, PIP3与下游效应器的PH结构域结合, 导致下游信号的活化和易位。这些脂质通过活化PDK1、AKT、mTORC1等分子作用于不同的信号通路^[28]。随后, AKT可以通过抑制Bcl-2家族的BAD和BAX, 活化MDM2和抑制FOXO家族转录因子等多种机制来促进细胞的增殖和存活^[29]。在RAS突变的小鼠模型和原代患者细胞中均能检测到AKT的激活增加^[30], 小鼠体内实验证实RAS突变依赖于PI3K来诱导髓系白血病的发生^[31]。因此, 持续活化的RAS-PI3K信号通路可以通过促进增殖和抑制凋亡来促进肿瘤的发生发展。此外, 利用邻近依赖性生物素标记的方法, 研究者们发现突变的RAS可以直接结合两个mTOR Complex 2(mTORC2)的成分, 即mTOR和MAPKAP1, 从而增加质膜上的mTORC2激酶活性^[32]。

2.3 其他相关信号通路

除上述效应器外, 越来越多的与RAS特异性相互作用的分子已被描述, 例如RAL-GEF、Rho-GTPases、新型RAS效应物1A(NORE1A)、Afl6、磷脂酶C、RAS和RAB相互作用因子1(RAS and Rab interactor 1, RIN1)、T细胞淋巴瘤侵袭和转移诱导蛋白(T cell lymphoma invasion and metastasis-inducing protein, TIAM)和生长因子受体14(growth factor receptor 14, Grb1)等, 尽管其中许多的确切生理作用仍未完全了解^[33]。此外, 新的信号通路也被证实参与RAS突变相关的血液肿瘤发展过程, 如CARR等^[34]发现, RAS突变可以通过KMT2A-PLK1轴驱动增殖性慢性粒单核细胞白血病。

3 RAS突变在儿童血液肿瘤中的发生率

RAS是人类肿瘤中最常突变的致癌基因, 在儿童血液肿瘤中也普遍存在。随着测序技术的发展, 多个大型儿童测序研究鉴定了常见的RAS信号通路突变在儿童血液肿瘤中的突变情况(表1)。

JMML是一种罕见的慢性粒单核细胞白血病。研究显示, 超过80%的患者存在RAS通路相关基因

表1 RAS及相关信号通路突变在儿童血液肿瘤中的频率

Table 1 Frequency of RAS pathway mutations in childhood hematologic malignancies

疾病 Disease	NRAS突变率/% NRAS mutation frequencies /%	KRAS突变率/% KRAS mutation frequencies /%	RAS信号通路突变率/% RAS pathway mutation frequencies /%	参考文献 References
JMML	20/150 (13.3%) 17/98 (17.3%)	23/150 (15.3%) 14/98 (14.3%)	134/150 (89.3%) 86/98 (87.8%)	[32] [33]
AML	44/328 (13.4%) 28/292 (9.6%)	12/328 (3.7%) 16/292 (5.5%)	80/328 (24.4%)	[34] [35]
ALL				
De novo ALL	16/86 (18.6%)	15/86 (17.4%)	30/86 (34.9%)	[36]
Relapsed ALL	4/47 (8.5%)	6/47 (12.8%)	12/47 (25.5%)	[36]
MDS	6/46 (13.0%)	1/46 (2.2%)	21/46 (45.6%)	[39]

的突变,其中以*NRAS*、*KRAS*、*PTPN11*、*CBL*和*NFI*为主,并且RAS相关基因突变的数量与预后存在相关性^[35-36]。AML是一种骨髓造血干细胞的克隆性扩增和髓系恶性增殖性疾病。最近一项研究检测了328名初诊儿童AML患者的RAS通路基因突变情况,结果显示,在24.4%的患者中能检测到RAS通路改变,其中*NRAS*和*KRAS*突变频率分别为13.4%和3.7%^[37]。另一项有关中国儿童AML患者的测序研究也显示,*NRAS*和*KRAS*突变频率分别为9.6%和5.5%^[38]。ALL是一种起源于淋系造血细胞的恶性肿瘤疾病,是儿童中最常见的肿瘤。研究显示,RAS通路相关的基因突变在儿童ALL中很常见,约能在35%的初诊患者和25%的复发患者中检测到^[39],并且在儿童患者中,RAS通路突变与患者的总生存期和无事件生存率均相关^[40]。进一步的研究显示,复发ALL患者中的RAS相关基因突变,既可能来源于初诊时的亚克隆,也可能是治疗后新发的突变,不同的突变类型提示了其对药物的不同敏感性^[41]。MDS是一组起源于造血干细胞的获得性克隆性疾病。一项研究检测了46名儿童MDS患者的全外显子组信息,结果显示,与成人MDS相比,RAS信号通路突变在儿童MDS中很常见,约占队列的45%^[42]。

鉴于RAS及其相关信号通路突变在儿童血液肿瘤中的广泛存在,研究RAS突变及其信号通路异常对血液肿瘤发生发展的作用机制具有重要意义,为进一步理解和治疗儿童血液肿瘤疾病提供了新的思路。

4 RAS突变在血液肿瘤中的作用机制

4.1 RAS突变导致细胞的异常增殖、分化和存活

RAS突变能够导致RAS下游信号通路的异常活

化,从而导致细胞增殖、分化和存活的异常。研究显示,在*Kras*^{G12D}和*Nras*^{G12D}突变的小鼠模型中,RAS突变均促进了造血干祖细胞在体内的过度增殖^[43-44]。同时,在小鼠体内多能祖细胞中表达*Kras*^{G12D}突变,能使细胞对GM-CSF敏感性显著增高,导致小鼠祖细胞分化异常,下游中性粒细胞和树突细胞明显扩增,淋巴细胞显著减少^[45]。

此外,大量基因被发现与RAS基因共同突变于血液肿瘤的患者中,提示基因的协同作用在RAS相关的血液肿瘤中也发挥了重要作用。LI等^[46]发现,*Nras*^{G12D}和*TET2*单倍体不足能共同促进造血干祖细胞的自我更新能力和增殖能力。另一项研究显示,RAF激酶抑制剂蛋白的缺失驱动了造血干祖细胞的单核细胞分化,与RAS突变协同后能促进骨髓单核细胞白血病的发生^[47]。而SEWASTIANIK等^[48]则证实,*KRAS*突变和*Ink4a/Arf*缺失能协同诱导B细胞的增殖能力增加、凋亡减少、染色体不稳定增加,最终导致B-ALL的发生。

4.2 RAS突变影响肿瘤细胞对放化疗的抗性

研究显示,在*Nras*^{G12D}小鼠模型中,RAS突变的造血干细胞和早期祖细胞具有对放射和化疗诱导的代谢和基因毒性的抗性,而这种作用主要是通过降低活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平和线粒体活性实现的,这种作用不依赖于经典的RAS/MAPK和RAS/PI3K信号通路,而是依赖于增强的蛋白激酶C活性^[49]。

4.3 RAS突变促进炎症小体的活化

炎症相关信号通路最近也被证实能促进KRAS突变导致的骨髓增殖。表达*Kras*^{G12D}的小鼠表现出MDS的表型,而缺乏NLRP3(NLR family pyrin domain containing 3)可逆转该表型,白介素-1(interleukin-1,

IL-1)受体阻滞剂和NLRP3抑制剂能够抑制骨髓增殖并改善造血,其作用机制可能是由于KRAS-RAC1(Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1)的活化能够诱导ROS的产生,从而导致NLRP3炎症小体的活化^[50]。

4.4 野生型RAS在致癌转化中的作用

近期研究表明,野生型RAS蛋白在调控下游信号通路和诱导治疗耐药等方面均具有重要作用。一项研究利用条件性敲除的*Kras*^{G12D}小鼠模型证明,野生型KRAS的缺失能够促进KRAS诱导的MPN的致癌作用,其机制主要是野生型KRAS缺失后能够恢复KRAS介导的造血干细胞耗竭,并且增强了GM-CSF在髓系肿瘤细胞中的活性^[51]。进一步的研究显示,尽管同亚型的野生型RAS能够抑制肿瘤的起始和发展,非突变RAS的野生型蛋白产物(如KRAS突变肿瘤中的HRAS和NRAS)通常具有肿瘤促进作用^[52]。

4.5 骨髓微环境中的RAS突变

骨髓微环境是调节和维持造血的关键元素,但截至目前,恶性血液肿瘤中的RAS突变仅在造血细胞中被报道。最近,一项研究结果显示骨髓微环境中的KRAS突变同样能够在小鼠中导致类似MDS的发生,并伴有造血干祖细胞的增殖和分化异常。当患病小鼠的骨髓被重新移植到健康受体时,小鼠的表型可以恢复,提示造血骨髓微环境中的KRAS活化对维持MDS的表型具有重要作用^[53]。另一项研究将MDS小鼠的骨髓分别移植到野生型受体鼠和MDS受体鼠中,结果显示野生型受体鼠具有更低的白血病发生率和死亡率,并且野生型小鼠的骨髓微环境具有更好的促造血功能,同样提示骨髓微环境

对MDS的发展具有促进作用^[54]。研究者进一步探究了衰老的骨髓微环境与白血病发展间的相关性,结果显示衰老的骨髓微环境能够促进NRAS突变相关的白血病的发生^[55]。此外,HOCHSTETLER等^[56]发现,骨髓微环境中内皮细胞的*Kras*^{G12D}表达能通过炎症相关信号通路来影响造血干祖细胞的功能。

5 靶向RAS相关儿童血液肿瘤的治疗

RAS突变在儿童血液肿瘤中广泛存在,并且RAS在推动和维持肿瘤发展方面发挥着核心作用,因此,探索靶向该信号通路的治疗策略可能有助于改善儿童血液肿瘤的治疗效果。尽管早期研究在直接靶向RAS蛋白时遇到了困难,但基于分子生物学手段的新发现和结构化学的进步推动了新的具有潜在临床治疗效果的药物的研发,用于治疗RAS突变相关的儿童血液肿瘤。目前,已有部分药物被用于儿童血液肿瘤治疗的临床试验中(表2)^[57]。

5.1 靶向RAS下游效应信号通路的治疗

5.1.1 RAS-RAF-MEK-ERK信号通路抑制剂 在生理条件下,RAS蛋白与BRAF相互作用,发生二聚化,随后激活下游信号。BRAF突变可见于成人CML、CLL和HCL中,在儿童AML、ALL和MDS中很少见到BRAF突变^[58]。LCH是一种髓系来源的炎性肿瘤性疾病。增强的MAPK信号是LCH的标志之一,因此RAF抑制剂被尝试用于该类疾病的治疗。一项研究部分使用单一的RAF抑制剂来治疗伴有BRAF^{p.V600E}突变的LCH患者,结果显示,LCH和脂质肉芽肿病患者的总缓解率为43%^[59]。另一项儿童中的研究正在使用BRAF激酶的抑制剂威罗菲尼联合阿糖胞苷和克拉屈滨来治疗新诊断的BRAF^{p.V600E}突

表2 儿童血液肿瘤中使用RAS相关通路抑制剂的临床试验(根据参考文献[57]修改)

Table 2 Clinical trials using RAS pathway inhibitors in childhood hematologic malignancies(modified from reference [57])

临床试验编号 Trial identifier	研究内容 Study name	疾病 Disease	靶向药物名 Targeted agent	类别 Class
NCT03585686	A combination of vemurafenib, cytarabine and 2-chlorodeoxyadenosine in children with LCH and BRAF V600E mutation	LCH	Vemurafenib	BRAF inhibitor
NCT03190915	Trametinib in treating patients with relapsed or refractory juvenile myelomonocytic leukemia	JMML	Trametinib	MEK inhibitor
NCT03705507	International trial of selumetinib in combination with dexamethasone for the treatment of acute lymphoblastic leukaemia (SeluDex)	ALL	Selumetinib	MEK inhibitor

变的LCH患者(NCT03585686)。

MEK位于RAS-MAPK信号通路的下游并在多个白血病中被证实上调,因此,靶向MEK的抑制剂具有潜在的白血病治疗效果。研究显示,MEK抑制剂曲美替尼、考比替尼、司美替尼和比美替尼能够在不同ALL亚型的体内外试验中抑制RAS信号通路突变的白血病细胞^[60-62]。关于成人的一项I期临床试验检测了MEK抑制剂曲美替尼在成人复发难治性血液肿瘤(包括MDS、CMML和AML)的作用,结果显示,在伴有RAS突变的患者中约30%的患者有效,而在非突变的患者中仅3%的患者有效^[63]。由于JMML中超过80%的患者存在RAS通路相关基因的突变,一项关于曲美替尼在复发难治患者中的II期临床实验正在进行中(NCT03190915)。

RAS蛋白活化后通过RAF和MEK激活下游的ERK。优利沙替尼是一种新的、可逆的ATP竞争性ERK1/2抑制剂,对ERK1/2具有高效的选择性。体外细胞实验证实,优利沙替尼处理后细胞增殖减少,敏感细胞中caspase酶活性增加,体内动物实验显示出剂量依赖的生长抑制和肿瘤负荷降低。在针对单药或联合的BRAF/MEK靶向治疗获得性耐药的体内外模型中,优利沙替尼也显示出了抗肿瘤活性^[64]。基于上述研究结果,一项使用优利沙替尼治疗成人AML和MDS的I/II期临床试验已经完成,但试验结果尚未发表(NCT02296242)。

5.1.2 RAS-PI3K信号通路抑制剂 PI3K-AKT信号通路在许多RAS通路突变的白血病中上调。AKT是该通路中的一类效应蛋白,有研究试图通过靶向AKT蛋白来治疗白血病。MK-0226是一种口服的AKT抑制剂。临床前研究显示,小鼠体内应用MK-0226能够抑制KRAS诱导的MPN的发展^[65]。因此,一项针对成人复发难治AML的II期临床试验评估了MK-0226的疗效,结果显示18个患者中仅有1个患者具有药物反应,导致该试验提前终止^[66]。另一项研究则尝试使用了一种口服的、可逆的泛-AKT激酶抑制剂来治疗血液系统肿瘤,在关于成人血液肿瘤的I期临床实验中,该药物在骨髓瘤的患者中显示出了最好的疗效^[67]。PTX-200是一种合成三环核苷抑制剂,可抑制AKT1/2/3的磷酸化,但激酶本身没有活性。目前,一项临床试验使用PTX-200联合阿糖胞苷来治疗成人复发难治AML,试验仍在进行中(NCT02930109)。

5.1.3 RAS-RALGEF-RAL信号通路抑制剂 RAL能够直接被突变的RAS蛋白激活,从而激活下游的相关信号通路,然而RAL自身缺乏药物结合口袋和易于接近的半胱氨酸,使得直接靶向RAL的共价抑制物的研发十分困难。最近一项研究发现了一类能够与酪氨酸残基(Tyr-82)共价结合的小分子物质,能够通过和RAL的直接结合来抑制RAL的活化^[68],然而这类小分子药物还需要进一步的体内外实验来证实其靶向治疗作用。RAL是香叶基转移酶(geranylgeranyltransferase-I, GGTase-I)的底物,该酶能够催化香叶基类异戊二烯与半胱氨酸残基的结合。一项小鼠体内研究显示,灭活GGTase-I的编码基因可减少KRAS诱发的骨髓增生性疾病小鼠模型中的疾病表型^[69],但仍需要开发新的小分子抑制剂来进一步探索靶向GGTase-I治疗RAS突变血液肿瘤的可能性。

5.2 靶向RAS的加工和激活

5.2.1 抑制RAS异戊二烯化 法尼基转移酶是异戊烯转移酶家族中的一员,能够通过对蛋白的转录后修饰,将RAS蛋白脂化,从而使RAS蛋白更具有亲脂性,有利于RAS蛋白与细胞膜的相互作用。法尼基转移酶抑制剂(FTIs)在几个不同癌症中进行了III期临床试验,但在KRAS或NRAS突变患者中很少看到疗效^[70]。在儿童血液肿瘤中,在初诊的JMML患者中使用了一种法尼基转移酶抑制剂替比法尼,随后进行了造血干细胞移植,研究结果提示FTIs并没有使患者获益^[71]。

5.2.2 抑制RAS棕榈酰化 除了异戊二烯化修饰,棕榈酰化是另一种重要的RAS蛋白修饰,棕榈酰化对高亲和力的膜结合和靶向RAS到特定的膜亚结构域均有重要作用。研究显示,棕榈酰化在NRAS突变小鼠的致癌过程中是必不可少的,并且突变RAS依赖于棕榈酰化来活化多条下游信号通路,包括RAS-MAPK和RAS-PI3K等^[72],提示转录后修饰过程中的棕榈酰化是选择性抑制NRAS突变的血液系统肿瘤的潜在治疗靶点。小分子抑制剂Palmostatin B能抑制棕榈酰化,从而选择性地抑制表达致癌NRAS的造血细胞的生长^[73]。进一步的体内研究显示,在*Nras*^{G12D}突变小鼠中引入C181S遗传突变后能破坏小鼠的棕榈酰化功能,从而破坏*Nras*^{G12D}诱导的髓系转化^[74]。这些研究共同证实了棕榈酰化是NRAS突变血液肿瘤中一个有希

望的治疗靶点。

5.2.3 抑制RAS磷酸化 由PTPN11编码的蛋白酪氨酸磷酸酶SHP2(Src homology-2 domain-containing protein tyrosine phosphatase-2)是RAS信号通路的关键调节元件。PTPN11的体细胞突变常见于儿童血液肿瘤中,是JMML最常见的致病原因之一。SHP2在细胞中广泛表达,并通过活化RAS-ERK信号通路来促进细胞的增殖和存活。SHP099是一种选择性的口服小分子SHP2抑制剂,可将SHP2稳定在自抑制构象中^[75],研究显示, SHP099能够在体外抑制RAS-ERK信号以抑制受体酪氨酸激酶驱动的癌细胞的增殖^[76],且能够在原代AML患者构建的小鼠模型中抑制白血病的发生^[75]。

5.3 直接靶向RAS

由于RAS蛋白对GTP/GDP的合适变构调节位点的缺乏,直接靶向RAS蛋白仍具有挑战。最近,一项研究发现了一类小分子药物能够直接与KRAS^{G12C}突变蛋白不可逆地结合,这类小分子依赖于突变的半胱氨酸来介导与RAS蛋白的结合,因而不会影响正常RAS蛋白的功能。一项I/II期临床试验使用索托拉西布来治疗伴有Kras^{G12C}突变的实体瘤患者,其中非小细胞肺癌的患者具有最佳的疗效,约88%的患者疾病得到了控制^[77]。由于Kras^{G12C}突变在儿童白血病患者中非常少见,因此还没有在儿童白血病相关的临床试验使用该类药物,但该类药物的发现证明了直接靶向RAS的可能性,为未来更多的RAS直接靶向药物的研发提供了思路。

5.4 药物联合治疗

多种药物联合治疗既能发挥协同作用,也有利于减少耐药事件的发生,将该通路抑制剂与其他新的药物联用可能会具有更好的效果。维奈托克是小分子Bcl-2(B-cell lymphoma-2)抑制剂,在联合去甲基化药物阿扎胞苷^[78]或传统的化疗药物阿糖胞苷^[79]治疗成人AML的临床试验中显示出更好的疗效^[80]。然而维奈托克的耐药较为常见,临床前的研究显示,维奈托克和MEK抑制剂考比替尼在11个AML细胞系中的7个显示出协同作用^[81],为进一步的动物实验和临床试验提供了基础。

SOS1(SOS Ras/Rac guanine nucleotide exchange factor 1)是KRAS的激动剂,也是RAS信号通路的关键调控元件。在MEK抑制时,SOS1能够反应性地活化,从而导致对MEK抑制剂的耐药。SOS1抑制剂

BI-3406能够与SOS1的催化域结合,阻止其与KRAS的相互作用^[82]。具有G12和G13突变的KRAS突变细胞系均对BI-3406敏感。同时,BI-3406还能减弱MEK信号对MEK抑制剂的反馈激活,以提高肿瘤细胞对MEK抑制剂的敏感性,因此有望与MEK抑制剂联合使用来抑制肿瘤细胞^[82]。

6 总结与展望

RAS突变在儿童血液肿瘤中普遍存在,突变后的RAS能形成组成性活化,从而持续地激活下游的信号通路,包括RAS-MAPK、RAS-PI3K和RAS-RAL等,从而影响造血细胞的增殖、分化和存活等。此外,新的研究显示RAS还能通过降低ROS水平、活化线粒体STAT3和激活炎症小体等方式促进血液肿瘤的发生发展。基于目前的机制研究,已经开发出了许多针对RAS下游信号通路的抑制剂、RAS翻译后修饰和RAS自身蛋白的靶向药物。然而,一方面,尽管这些药物在临床前研究和成人血液肿瘤患者中取得了较好的疗效,但在儿童血液肿瘤中仍处于探索阶段,需要进一步的临床试验结果来验证药物的疗效;另一方面,虽然这些新制剂和方法已经在临床前和临床研究中显示出了有希望的结果,但RAS信号通路和反馈通路的复杂性使得RAS通路靶向药物在临床中的进一步应用仍然存在挑战。因此,未来还需要更多的努力来继续探索RAS及其相关信号通路在儿童血液肿瘤中的作用机制,研发更多的高选择性和高效的靶向药物,并优化临床药物的联合使用来进一步改善儿童血液肿瘤患者的预后。

参考文献 (References)

- [1] HAN C W, JEONG M S, JANG S B. Structure, signaling and the drug discovery of the Ras oncogene protein [J]. BMB Rep, 2017, 50(7): 355-60.
- [2] MO S P, COULSON J M, PRIOR I A. RAS variant signalling [J]. Biochem Soc Trans, 2018, 46(5): 1325-32.
- [3] PARKER J A, MATTOS C. The K-Ras, N-Ras, and H-Ras isoforms: unique conformational preferences and implications for targeting oncogenic mutants [J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2018, doi: 10.1101/cshperspect.a031427.
- [4] KHAN I, RHETT J M, O'BRYAN J P. Therapeutic targeting of RAS: new hope for drugging the "undruggable" [J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res, 2020, 1867(2): 118570.
- [5] JOHNSON C W, REID D, PARKER J A, et al. The small GTPases K-Ras, N-Ras, and H-Ras have distinct biochemical properties determined by allosteric effects [J]. J Biol Chem, 2017, 292(31): 12981-93.

- [6] CALIXTO A R, MOREIRA C, PABIS A, et al. GTP hydrolysis without an active site base: a unifying mechanism for ras and related GTPases [J]. *J Am Chem Soc*, 2019, 141(27): 10684-701.
- [7] GASPER R, WITTINGHOFFER F. The Ras switch in structural and historical perspective [J]. *Biol Chem*, 2019, 401(1): 143-63.
- [8] SCHEFFZEK K, SHIVALINGAIAH G. Ras-specific GTPase-activating proteins-structures, mechanisms, and interactions [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2019, doi: 10.1101/cshperspect.a031500.
- [9] KATTAN W E, HANCOCK J F. RAS Function in cancer cells: translating membrane biology and biochemistry into new therapeutics [J]. *Biochem J*, 2020, 477(15): 2893-919.
- [10] CHANDRA A, GRECCO H E, PISUPATI V, et al. The GDI-like solubilizing factor PDE δ sustains the spatial organization and signalling of Ras family proteins [J]. *Nat Cell Biol*, 2011, 14(2): 148-58.
- [11] ZHOU M, WIENER H, SU W, et al. VPS35 binds farnesylated N-Ras in the cytosol to regulate N-Ras trafficking [J]. *J Cell Biol*, 2016, 214(4): 445-58.
- [12] DHARMAIAH S, BINDU L, TRAN T H, et al. Structural basis of recognition of farnesylated and methylated KRAS4b by PDE δ [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(44): E6766-e75.
- [13] AHEARN I M, COURT H R, SIDDIQUI F, et al. NRAS is unique among RAS proteins in requiring ICMT for trafficking to the plasma membrane [J]. *Life Sci Alliance*, 2021, 4(5), doi: 10.26508/lsa.202000972.
- [14] DHARMAIAH S, TRAN T H, MESSING S, et al. Structures of N-terminally processed KRAS provide insight into the role of N-acetylation [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 10512.
- [15] LIANG H, MU H, JEAN-FRANCOIS F, et al. Membrane curvature sensing of the lipid-anchored K-Ras small GTPase [J]. *Life Sci Alliance*, 2019, doi: 10.26508/lsa.201900343.
- [16] ZHOU Y, LIANG H, RODKEY T, et al. Signal integration by lipid-mediated spatial cross talk between Ras nanoclusters [J]. *Mol Cell Biol*, 2014, 34(5): 862-76.
- [17] ZHOU Y, HANCOCK J F. Lipid profiles of RAS nanoclusters regulate RAS function [J]. *Biomolecules*, 2021, doi: 10.3390/biom11101439.
- [18] FEY D, MATAILLANAS D, RAUCH J, et al. The complexities and versatility of the RAS-to-ERK signalling system in normal and cancer cells [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2016, doi: 10.1016/j.semdb.2016.06.011.
- [19] HERRERO A, CRESPO P. RAS dimers: the novice couple at the RAS-ERK pathway ball [J]. *Genes*, 2021, doi: 10.3390/genes12101556.
- [20] RUDACK T, TEUBER C, SCHERLO M, et al. The Ras dimer structure [J]. *Chem Sci*, 2021, 12(23): 8178-89.
- [21] TERRELL E M, DURRANT D E, RITT D A, et al. Distinct binding preferences between Ras and Raf family members and the impact on oncogenic Ras signaling [J]. *Mol Cell*, 2019, 76(6): 872-84.e5.
- [22] TRAN T H, CHAN A H, YOUNG L C, et al. KRAS interaction with RAF1 RAS-binding domain and cysteine-rich domain provides insights into RAS-mediated RAF activation [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 1176.
- [23] AN S, YANG Y, WARD R, et al. Raf-interactome in tuning the complexity and diversity of Raf function [J]. *Febs J*, 2015, 282(1): 32-53.
- [24] BANANI S F, LEE H O, HYMAN A A, et al. Biomolecular condensates: organizers of cellular biochemistry [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2017, 18(5): 285-98.
- [25] ZHOU Y, PRAKASH P, GORFE A A, et al. Ras and the plasma membrane: a complicated relationship [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2018, doi: 10.1101/cshperspect.a031831.
- [26] PUDEWELL S, WITTICH C, KAZEMEIN JASEMI N S, et al. Accessory proteins of the RAS-MAPK pathway: moving from the side line to the front line [J]. *Commun Biol*, 2021, 4(1): 696.
- [27] KNIGHT T, IRVING J A. Ras/Raf/MEK/ERK pathway activation in childhood acute lymphoblastic leukemia and its therapeutic targeting [J]. *Front Oncol*, 2014, 4: 160.
- [28] KRYGOWSKA A A, CASTELLANO E. PI3K: a crucial piece in the RAS signaling puzzle [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2018, doi: 10.1101/cshperspect.a031450.
- [29] CUESTA C, ARÉVALO-ALAMEDA C, CASTELLANO E. The importance of being PI3K in the RAS signaling network [J]. *Genes*, 2021, doi: 10.3390/genes12071094.
- [30] WOLF S, RUDOLPH C, MORGAN M, et al. Selection for Evi1 activation in myelomonocytic leukemia induced by hyperactive signaling through wild-type NRas [J]. *Oncogene*, 2013, 32(25): 3028-38.
- [31] GRITSMAN K, YUZUGULLU H, VON T, et al. Hematopoiesis and RAS-driven myeloid leukemia differentially require PI3K isoform p110 α [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(4): 1794-809.
- [32] KOVALSKI J R, BHADURIA, ZEHNDER A M, et al. The functional proximal proteome of oncogenic Ras includes mTORC2 [J]. *Mol Cell*, 2019, 73(4): 830-44.e12.
- [33] SIMANSHU D K, NISSLEY D V, MCCORMICK F. RAS proteins and their regulators in human disease [J]. *Cell*, 2017, 170(1): 17-33.
- [34] CARR R M, VOROBYEV D, LASHO T, et al. RAS mutations drive proliferative chronic myelomonocytic leukemia via a KM-T2A-PLK1 axis [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 2901.
- [35] MURAKAMI N, OKUNO Y, YOSHIDA K, et al. Integrated molecular profiling of juvenile myelomonocytic leukemia [J]. *Blood*, 2018, 131(14): 1576-86.
- [36] STIEGLITZ E, TAYLOR-WEINER A N, CHANG T Y, et al. The genomic landscape of juvenile myelomonocytic leukemia [J]. *Nat Genet*, 2015, 47(11): 1326-33.
- [37] KABURAGI T, YAMATO G, SHIBA N, et al. Clinical significance of RAS pathway alterations in pediatric acute myeloid leukemia [J]. *Haematologica*, 2021, doi: 10.3324/haematol.2020.269431.
- [38] LIU T, RAO J, HU W, et al. Distinct genomic landscape of chinese pediatric acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2020, 136(S1): 38.
- [39] CASE M, MATHESON E, MINTO L, et al. Mutation of genes affecting the RAS pathway is common in childhood acute lymphoblastic leukemia [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(16): 6803-9.
- [40] ZHU H, DONG B, ZHANG Y, et al. Integrated genomic analyses identify high-risk factors and actionable targets in T-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *medRxiv*, 2021, doi: <https://doi.org/10.1101/2021.07.17.21260159>.
- [41] OSHIMA K, KHIABANIAN H, DA SILVA-ALMEIDA A C, et al. Mutational landscape, clonal evolution patterns, and role of

- RAS mutations in relapsed acute lymphoblastic leukemia [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(40): 11306-11.
- [42] SCHWARTZ J R, MA J, LAMPRECHT T, et al. The genomic landscape of pediatric myelodysplastic syndromes [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 1557.
- [43] VAN METER M E, DÍAZ-FLORES E, ARCHARD J A, et al. K-RasG12D expression induces hyperproliferation and aberrant signaling in primary hematopoietic stem/progenitor cells [J]. *Blood*, 2007, 109(9): 3945-52.
- [44] LI Q, HAIGIS K M, MCDANIEL A, et al. Hematopoiesis and leukemogenesis in mice expressing oncogenic NrasG12D from the endogenous locus [J]. *Blood*, 2011, 117(6): 2022-32.
- [45] TARNAWSKY S P, KOBAYASHI M, CHAN R J, et al. Mice expressing KrasG12D in hematopoietic multipotent progenitor cells develop neonatal myeloid leukemia [J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(10): 3652-6.
- [46] JIN X, QIN T, ZHAO M, et al. Oncogenic N-Ras and Tet2 haploinsufficiency collaborate to dysregulate hematopoietic stem and progenitor cells [J]. *Blood Adv*, 2018, 2(11): 1259-71.
- [47] CARAFFINI V, GEIGER O, ROSENBERGER A, et al. Loss of RAF kinase inhibitor protein is involved in myelomonocytic differentiation and aggravates RAS-driven myeloid leukemogenesis [J]. *Haematologica*, 2020, 105(2): 375-86.
- [48] SEWASTIANIK T, JIANG M, SUKHDEO K, et al. Constitutive ras signaling and Ink4a/Arf inactivation cooperate during the development of B-ALL in mice [J]. *Blood Adv*, 2017, 1(25): 2361-74.
- [49] NEY G M, YANG K B, NG V, et al. Oncogenic N-Ras mitigates oxidative stress-induced apoptosis of hematopoietic stem cells [J]. *Cancer Res*, 2021, 81(5): 1240-51.
- [50] HAMARSHEH S, OSSWALD L, SALLER B S, et al. Oncogenic Kras(G12D) causes myeloproliferation via NLRP3 inflammasome activation [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 1659.
- [51] KONG G, CHANG Y I, DAMNERNSAWAD A, et al. Loss of wild-type Kras promotes activation of all Ras isoforms in oncogenic Kras-induced leukemogenesis [J]. *Leukemia*, 2016, 30(7): 1542-51.
- [52] SHEFFELS E, KORTUM R L. The role of wild-type RAS in oncogenic RAS transformation [J]. *Genes*, 2021, 12(5): 662.
- [53] OSSWALD L, HAMARSHEH S, UHL F M, et al. Oncogenic Kras(G12D) activation in the nonhematopoietic bone marrow microenvironment causes myelodysplastic syndrome in mice [J]. *Mol Cancer Res*, 2021, 19(9): 1596-608.
- [54] BALDERMAN S R, LI A J, HOFFMAN C M, et al. Targeting of the bone marrow microenvironment improves outcome in a murine model of myelodysplastic syndrome [J]. *Blood*, 2016, 127(5): 616-25.
- [55] ZHOU P, XIA C, WANG T, et al. Senescent bone marrow microenvironment promotes Nras-mutant leukemia [J]. *J Mol Cell Biol*, 2021, 13(1): 72-4.
- [56] HOCHSTETLER C L, FENG Y, SACMA M, et al. KRas(G12D) expression in the bone marrow vascular niche affects hematopoiesis with inflammatory signals [J]. *Exp Hematol*, 2019, 79: 3-15.e4.
- [57] PIKMAN Y, STIEGLITZ E. Targeting the Ras pathway in pediatric hematologic malignancies [J]. *Curr Opin Pediatr*, 2021, 33(1): 49-58.
- [58] PAKNESHAN S, SALAJEGHEH A, SMITH R A, et al. Clinico-pathological relevance of BRAF mutations in human cancer [J]. *Pathology*, 2013, 45(4): 346-56.
- [59] HYMAN D M, PUZANOV I, SUBBIAH V, et al. Vemurafenib in multiple nonmelanoma cancers with BRAF V600 mutations [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(8): 726-36.
- [60] RYAN S L, MATHESON E, GROSSMANN V, et al. The role of the RAS pathway in iAMP21-ALL [J]. *Leukemia*, 2016, 30(9): 1824-31.
- [61] IRVING J, MATHESON E, MINTO L, et al. Ras pathway mutations are prevalent in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia and confer sensitivity to MEK inhibition [J]. *Blood*, 2014, 124(23): 3420-30.
- [62] KERSTJENS M, DRIESSEN E M, WILLEKES M, et al. MEK inhibition is a promising therapeutic strategy for MLL-rearranged infant acute lymphoblastic leukemia patients carrying RAS mutations [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(9): 14835-46.
- [63] BORTHAKUR G, POPPLEWELL L, BOYIADZIS M, et al. Phase I/II trial of the MEK1/2 inhibitor trametinib (GSK1120212) in relapsed/refractory myeloid malignancies: evidence of activity in patients with RAS mutation-positive disease [J]. *Blood*, 2012, 120(21): 677.
- [64] GERMANN U A, FUREY B F, MARKLAND W, et al. Targeting the MAPK Signaling Pathway in Cancer: Promising Preclinical Activity with the Novel Selective ERK1/2 Inhibitor BVD-523 (Ulixertinib) [J]. *Mol Cancer Ther*, 2017, 16(11): 2351-63.
- [65] AKUTAGAWA J, HUANG T Q, EPSTEIN I, et al. Targeting the PI3K/Akt pathway in murine MDS/MPN driven by hyperactive Ras [J]. *Leukemia*, 2016, 30(6): 1335-43.
- [66] KONOPLEVA M Y, WALTER R B, FADERL S H, et al. Preclinical and early clinical evaluation of the oral AKT inhibitor, MK-2206, for the treatment of acute myelogenous leukemia [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(8): 2226-35.
- [67] SPENCER A, YOON S S, HARRISON S J, et al. The novel AKT inhibitor afuresertib shows favorable safety, pharmacokinetics, and clinical activity in multiple myeloma [J]. *Blood*, 2014, 124(14): 2190-5.
- [68] BUM-ERDENE K, LIU D, GONZALEZ-GUTIERREZ G, et al. Small-molecule covalent bond formation at tyrosine creates a binding site and inhibits activation of Ral GTPases [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(13): 7131-9.
- [69] SJOGREN A K, ANDERSSON K M, KHAN O, et al. Inactivating GGTase-I reduces disease phenotypes in a mouse model of K-RAS-induced myeloproliferative disease [J]. *Leukemia*, 2011, 25(1): 186-9.
- [70] BERNDT N, HAMILTON A D, SEBTI S M. Targeting protein prenylation for cancer therapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(11): 775-91.
- [71] STIEGLITZ E, WARD A F, GERBING R B, et al. Phase II/III trial of a pre-transplant farnesyl transferase inhibitor in juvenile myelomonocytic leukemia: a report from the Children's Oncology Group [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2015, 62(4): 629-36.
- [72] CUIFFO B, REN R. Palmitoylation of oncogenic NRAS is essential for leukemogenesis [J]. *Blood*, 2010, 115(17): 3598-605.
- [73] XU J, HEDBERG C, DEKKER F J, et al. Inhibiting the palmitoylation/depalmitoylation cycle selectively reduces the growth of hematopoietic cells expressing oncogenic Nras [J]. *Blood*,

- 2012, 119(4): 1032-5.
- [74] ZAMBETTI N A, FIRESTONE A J, REMSBERG J R, et al. Genetic disruption of N-RasG12D palmitoylation perturbs hematopoiesis and prevents myeloid transformation in mice [J]. *Blood*, 2020, 135(20): 1772-82.
- [75] CHEN Y N, LAMARCHE M J, CHAN H M, et al. Allosteric inhibition of SHP2 phosphatase inhibits cancers driven by receptor tyrosine kinases [J]. *Nature*, 2016, 535(7610): 148-52.
- [76] HAO H X, WANG H, LIU C, et al. Tumor intrinsic efficacy by SHP2 and RTK inhibitors in KRAS-mutant cancers [J]. *Mol Cancer Ther*, 2019, 18(12): 2368-80.
- [77] HONG D S, FAKIH M G, STRICKLER J H, et al. KRAS(G12C) Inhibition with sotorasib in advanced solid tumors [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(13): 1207-17.
- [78] DINARDO C D, JONAS B A, PULLARKAT V, et al. Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(7): 617-29.
- [79] WEI A H, STRICKLAND S A, JR., HOU J Z, et al. Venetoclax combined with low-dose cytarabine for previously untreated patients with acute myeloid leukemia: results from a phase Ib/II study [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15): 1277-84.
- [80] KAROL S E, ALEXANDER T B, BUDHRAJA A, et al. Venetoclax in combination with cytarabine with or without idarubicin in children with relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: a phase 1, dose-escalation study [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(4): 551-60.
- [81] HAN L, ZHANG Q, DAIL M, et al. Concomitant targeting of BCL2 with venetoclax and MAPK signaling with cobimetinib in acute myeloid leukemia models [J]. *Haematologica*, 2020, 105(3): 697-707.
- [82] HOFMANN M H, GMACHL M, RAMHARTER J, et al. BI-3406, a potent and selective SOS1-KRAS interaction inhibitor, is effective in KRAS-driven cancers through combined MEK inhibition [J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(1): 142-57.