

靶向Ras信号通路抑制剂在肿瘤治疗中的研究进展

李青芸[#] 刘晓雯[#] 邓昊 向凤怡 王栎清* 谭潇*

(三峡大学肿瘤微环境与免疫治疗湖北省重点实验室&三峡大学医学院, 宜昌 433002)

摘要 Ras信号通路在肿瘤的发生发展中有着重要作用, 该通路与肿瘤细胞的增殖、转移、凋亡等关系密切, 但目前没有确定的靶向药物在临床上使用。近年来, 靶向Ras信号通路的抑制剂研究火热, 并且在临床试验中取得了很好疗效。该文围绕着Ras信号通路, 重点介绍了Ras信号通路与肿瘤的关系、靶向Ras信号上下游的抑制剂、针对Ras蛋白的共价抑制剂研发进展以及联合用药策略, 总结了相关抑制剂的最新进展。该文指出了靶向Ras信号通路面临的诸多挑战, 改进抑制剂的结构、明确具体机制以及联合治疗策略将是未来研究大方向。

关键词 Ras信号通路; 小分子抑制剂; 肿瘤靶向治疗

Research Progress of Targeting Ras Signal Pathway Inhibitors in Tumor Therapy

LI Qingyun[#], LIU Xiaowen[#], DENG Hao, XIANG Fengyi, WANG Yueqing*, TAN Xiao*

(Hubei Key Laboratory of Tumor Microenvironment and Immunotherapy, Medical College,
China Three Gorges University, Yichang 443002, China)

Abstract The Ras signaling pathway plays an important role in the development of tumors. This pathway is closely related to tumor proliferation, metastasis and apoptosis. However, no targeted drugs have been identified for clinical use. In recent years, inhibitors targeting Ras signaling pathway have been widely studied and achieved good efficacy in clinical trials. This article focuses on the relationship between the Ras signaling pathway and tumors, and the research and development progress of inhibitors targeting the upstream and downstream of Ras signaling. In addition, the research progress of covalent inhibitors against Ras protein and combination drug strategies are also summarized. This paper points out the challenges of targeting Ras signaling pathway, and the future direction is to improve the structure of inhibitors, clarify the specific mechanism and combine treatment strategies.

Keywords Ras signaling pathway; small molecular inhibitors; targeted tumor therapy

Ras信号通路是重要的信号调控通路, 在细胞的增殖、迁移、侵袭、代谢等各项生理过程中发挥关键作用。大量研究表明, Ras信号通路的异常激活可导致细胞增殖异常, 进而引发细胞的恶性转化, 最终形成肿瘤^[1]。因此, 以Ras信号通路为靶点的抗癌

研究成为近年来肿瘤治疗研究热点。目前, 部分靶向Ras信号通路的抑制剂在临床试验中取得了很好疗效, 其主要通过干扰Ras信号转导来达到抗肿瘤的目的。本文通过对Ras信号通路靶向抑制剂的肿瘤治疗策略进行概述, 为肿瘤治疗提供新思路。

收稿日期: 2021-11-17

接受日期: 2021-12-15

湖北省教育厅科研计划重点项目(批准号: D20191203)资助的课题

[#]共同第一作者

*通讯作者。Tel: 18810699391, E-mail: wangyueqing@ctgu.edu.cn; Tel: 13197343399, E-mail: xiao-tan@ctgu.edu.cn

Received: November 17, 2021

Accepted: December 15, 2021

This work was supported by the Key Projects of Scientific Research Program of Hubei Provincial Department of Education (Grant No.D20191203)

[#]These authors contributed equally to this work

*Corresponding authors. Tel: +86-18810699391, E-mail: wangyueqing@ctgu.edu.cn; Tel: +86-13197343399, E-mail: xiao-tan@ctgu.edu.cn

1 Ras信号通路

Ras蛋白是Ras信号通路的核心,其定位在细胞膜内侧,是膜结合型鸟嘌呤结合蛋白,相对分子质量为21 kDa。Ras通过与三磷酸鸟苷(guanosine triphosphate, GTP)或二磷酸鸟苷(guanosine diphosphate, GDP)结合,在活化或非活化状态之间转换^[2],在传递细胞生长分化信号方面起着分子开关作用。磷酸化的激素、生长因子等受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)与生长因子受体结合蛋白2(growth factor receptor-bound protein 2, Grb2)结合,促使活化的鸟苷酸交换因子(son of sevenless, SOS)与Ras蛋白结合,激活下游Ras信号^[3]。Ras蛋白活化后,可结合并激活下游效应蛋白,如RAF激酶、磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)等,触发下游信号转导^[4]。

RAF-MEK-ERK是最典型的Ras效应通路。Ras与GTP结合转化为激活状态后,激活RAF蛋白,随后磷酸化MEK1/2的丝氨酸/苏氨酸残基,再进一步磷酸化ERK1/2,从而调节细胞增殖、凋亡等细胞事件^[5]。PI3K通路是Ras下游的另一个重要信号通路。活化态的Ras与PI3K的p110亚基结合,激活PI3K,催化第二信使磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸(phosphatidylinositol(3,4,5)-trisphosphate, PIP3)生成。PIP3与AKT结合,磷酸化AKT的Thr308和Ser473,从而激活AKT^[6]。活化的AKT可调控NF- κ B、mTOR等信号通路,最终影响细胞增殖、凋亡与代谢等生理功能^[7]。除上述两条经典信号通路外,Rho-Rac、JNK-SAPK信号通路等,在促进细胞骨架构建、囊泡运输、细胞周期和细胞增殖、上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)等方面也起着重要作用^[8]。

2 Ras信号通路与肿瘤关系

Ras信号通路的异常激活与许多肿瘤(如胰腺癌、非小细胞肺癌、乳腺癌等)相关,并参与到癌症发生的各种细胞活动中^[9]。Ras信号通路的异常激活可加速细胞周期进程,促进细胞周期蛋白D1(cyclin D1)的表达,推动细胞从G₁期进入S期,使细胞增殖不受控制^[10];直接抑制凋亡相关蛋白Bad、Caspase-9和p53的活性,从而抑制肿瘤细胞凋亡,促进细胞存活^[11]。Ras信号通路被激活后,还可上调基质金属蛋白酶2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)和胰岛素

样生长因子-1受体(insulin-like growth factor receptor 1, IGF-IR)的表达,降解细胞外基质(extracellular matrix, ECM),促进肿瘤细胞的转移,并增强肿瘤细胞的侵袭能力^[12-13];可介导EMT,促进卵巢癌细胞的生长和转移,并且增强大肠癌细胞的侵袭能力增加大肠癌的侵袭性^[14]。Ras信号激活还可促进戊糖磷酸途径(pentose phosphate pathway, PPP),引起肿瘤代谢重编程,增强肿瘤细胞的环境适应性^[15]。此外,Ras还可促进液泡ATP酶(V-ATPase)在细胞质膜上积累,影响胆固醇运输,最终影响Ras突变的肿瘤细胞中的pH稳态和代谢^[16]。由此可见,Ras信号通路的激活在肿瘤的发生发展中起着关键性作用,通过抑制Ras信号的激活能够达到治疗肿瘤的目的。

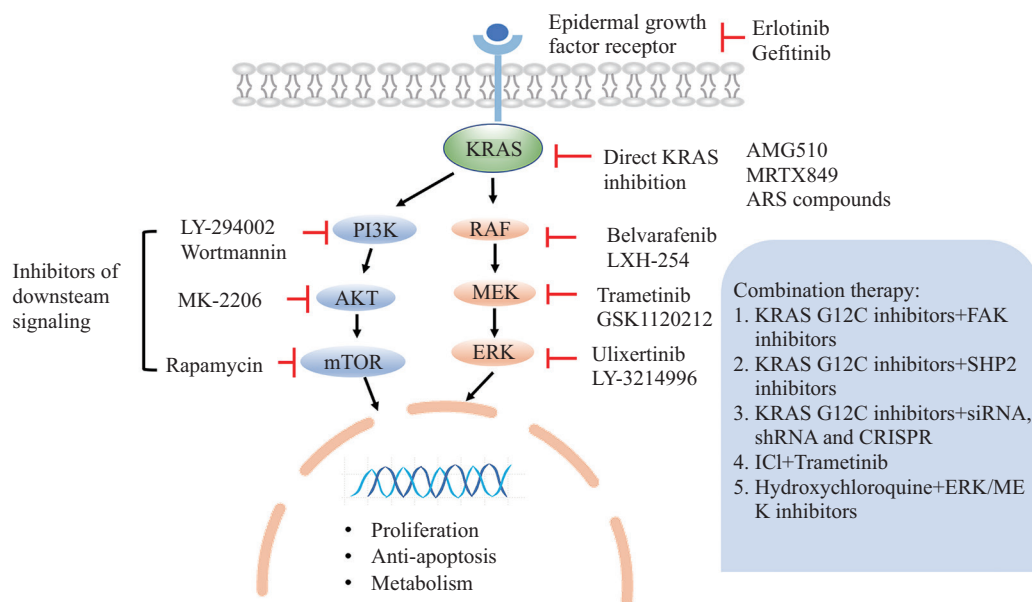
3 靶向Ras信号通路的抑制剂

在肿瘤发生发展过程中,Ras信号通路可加快细胞周期,抑制细胞凋亡,促进细胞侵袭转移,并调节细胞的环境可塑性,来增强肿瘤细胞的生存能力,促进肿瘤的发展。鉴于此,大量研究集中在开发靶向Ras信号通路的抑制剂上,以此抑制肿瘤细胞中Ras信号转导,发挥抗肿瘤作用。目前靶向Ras信号通路的方法有两种,一种是直接靶向Ras蛋白从而抑制Ras信号,另一种是抑制Ras上下游信号通路,从而间接抑制Ras信号(图1)。

3.1 靶向Ras蛋白

近年来,靶向Ras抑制剂的开发取得了较大的进展,尤其针对KRAS G12C突变体。由于KRAS G12C突变而引入的半胱氨酸易形成共价键,因此该半胱氨酸成为小分子药物共价结合的关键靶点。同时,G12C位于Switch I、Switch II以及P-loop三方交界区域,抑制KRAS G12C突变体可能对KRAS构象和活性产生重要影响。因此,大多数的Ras抑制剂主要通过抑制Ras蛋白的12号密码子编码的半胱氨酸残基共价结合,使KRAS G12C突变体处于非活性状态以抑制Ras信号转导^[17]。目前,针对KRAS G12C突变体的抑制剂——AMG 510和MRTX849已进入临床试验阶段。另外,ARS化合物在临床试验中也表现出好的疗效(图2)。

3.1.1 AMG 510 AMG 510是第一个进行临床试验的KRAS G12C突变体抑制剂,可通过与KRAS G12C突变蛋白的半胱氨酸共价结合,将KRAS G12C锁死在失活状态,从而抑制KRAS G12C突变



红色部分代表抑制, 黑色箭头代表促进。

The red part represents inhibition, and the black arrow represents promotion.

图1 靶向Ras信号的治疗策略

Fig.1 Therapeutic strategies targeting Ras signaling

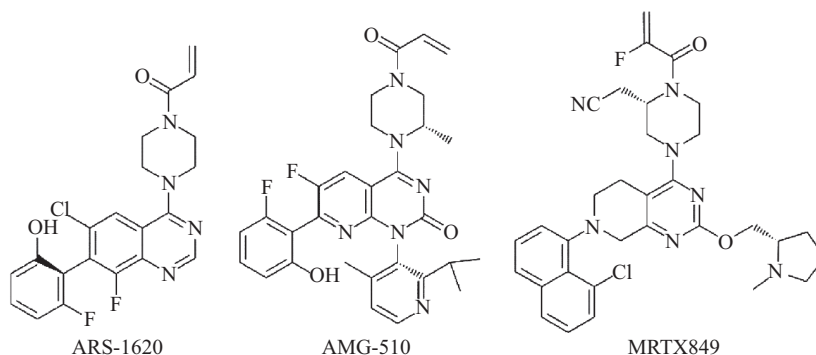


图2 靶向KRAS G12C的小分子抑制剂结构图(根据参考文献[18]修改)

Fig.2 Structural diagram of a small molecule inhibitor targeting KRAS G12C (modified from reference [18])

体的活性。虽然AMG 510和ARS-1620配体的部分在结构上相关且重叠, 但两者在结合位置上有所不同, AMG 510是通过与未开发的KRAS蛋白表面的His95沟槽结合来提高效价和选择性。已有临床数据表述, AMG 510在126例[56例非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC), 42例直肠癌, 28例其他肿瘤]患者中具有良好的肿瘤抑制效果, 疾病控制率(disease control rate, DCR)达到88.1%, 其中有11.6%的患者出现轻度的毒性作用, 比如腹泻、恶心、谷丙转氨酶升高等^[19]。目前, AMG 510已经获得了美国食品和药物管理局(food and drug administration, FDA)批准上市, 其使用剂量为960 mg。该批准主要基于I/

II期CodeBreaK100临床试验(NCT03600883), 结果显示, 在124例免疫检查点抑制剂和/或铂类化疗后的NSCLC患者中, DCR达到80.6%, 客观缓解率(objective response rate, ORR)达到37.1%^[20-21], 在不良反应方面, 大约三分之二的患者表现出轻中度的毒性反应(腹泻、恶心、谷丙转氨酶升高、天冬氨酸转氨酶升高等)。鉴于AMG 510在KRAS G12C突变的肿瘤临床治疗表现出的极大潜能, 其和其他药物(如PD-1免疫检查点抑制剂、MEK抑制剂)的联合治疗方法已开始研究^[22]。

3.1.2 MRTX849 利用基于结构的药物设计理念, 结合体外吸收、分布、代谢和排泄筛选方法, 研

究者开发出口服突变选择性共价抑制剂MRTX849, 其通过结合在KRAS的开关II口袋中并与半胱氨酸12形成共价键, 抑制KRAS依赖性信号转导, 从而达到对Ras的抑制效果^[23]。HALLIN等^[24]研究发现, MRTX849可使65%(17例/26例) KRAS G12C突变肿瘤细胞或临床标本移植瘤出现明显的肿瘤消退, 且对携带KRAS G12C突变的NSCLC和结直肠癌患者也具有良好的疗效和安全性。I/II期临床试验数据显示, 在NSCLC患者中ORR可达45%(23/51), DCR可达96%(49/51), 其中有30%患者表现三级或四级不良事件^[25]。另外, MRTX849与PD-1抑制剂、EGFR抑制剂、CDK4/6抑制剂在NSCLC和结直肠癌中的联用治疗效果研究也在进行中^[26]。

3.1.3 ARS化合物 在KRAS G12C变体中的结合囊S-IIP为Ras突变治疗带来了机会。所有的ARS化合物都含有反应性丙烯酰胺弹头, 它与Cys12侧链的硫原子结合形成共价键, 并且有一个大的疏水部分容纳在S-IIP口袋中, 从而阻止KRAS G12C突变体被激活^[27]。ARS-853是KRAS G12C的共价抑制剂, 通过与GDP结合来抑制Ras信号转导, 其药代动力学性质较差。ARS-1620是在ARS-853基础上设计的对KRAS G12C具有高效和高选择性的共价抑制剂, 其可通过靶向作用促进肿瘤消退^[28]。体内实验表明, ARS-1620可明显抑制KRAS G12C突变的NSLSC和胰腺导管腺癌病人肿瘤组织样本异种移植瘤。为了进一步提高KRAS G12C突变肿瘤的抑制效果, 新一代ARS-3248目前正在开展临床I期试验(NCT04006301)中^[29], 相关结果还未有报道。

目前, 以上三种抑制剂都出现了耐药问题。研究发现, 耐药产生的原因主要是继发突变引起的抑制剂结合口袋发生改变, 导致抑制剂结合受阻。出现新的突变型KRAS Y96D可导致Ras下游的MAPK信号通路的持续激活, 且KRAS Y96D突变的细胞对多种抑制剂(AMG 510、MRTX849、ARS-1620)的敏感性显著下降^[30], 采用多种方法联合治疗可能会缓解耐药情况。

3.1.4 泛KRAS抑制剂 泛KRAS抑制剂旨在靶向多种致癌性KRAS突变体, 包括G12和G13癌蛋白。因考虑到突变体以及野生型KRAS与GTP的结合均取决于SOS1, 研究人员选择性抑制SOS1将阻止SOS1与KRAS相互作用并抑制KRAS活性。勃林格

殷格翰公司的新型口服泛KRAS抑制剂BI 1701963就是通过SOS1结合来抑制KRAS的, 无论Kras突变类型如何, 均可实现Kras阻断。临床前研究数据表明, 泛KRAS抑制剂可以抑制多种G12和G13突变的Kras基因突变肿瘤的生长。此外, 这款化合物对存在Kras基因突变的癌细胞系具有选择性。在非临床研究中, BI 1701963与MEK抑制剂组合疗法显示出对Kras信号转导的强大影响^[31]。基于双重通路阻断作用以及互补的作用机制, 该组合增强了抗肿瘤活性, 使Kras基因突变型癌症得以控制。在Lupin公司的授权许可下, 勃林格殷格翰公司将进一步针对BI 1701963与MEK抑制剂LNP3794组合疗法进行开发, 这为治疗不同类型的Kras突变晚期实体瘤患者提供研究方向^[32]。

3.1.5 RNA干扰技术 RNA干扰(RNA interference, RNAi)技术已被广泛运用在恶性肿瘤基因治疗领域。RNAi技术主要由短发夹RNA(shRNA)和小干扰RNA(siRNA)两种类型介导, 其中siRNA是基因靶向治疗中最常用的RNAi技术, 在临床试验中取得了很好的效果^[33]。Silenseed公司研发的siG12D LODER, 主要针对KRAS G12D突变型, 在体内外实验中均表现出良好疗效, 能有效诱导肿瘤细胞凋亡从而阻止肿瘤生长。在I/IIa期临床试验(NCT01188785)中, siG12D LODER与化疗药物联合应用于12位晚期胰腺癌患者, 其中2例达到部分缓解(partial response, PR), 10例达到疾病稳定(stable disease, SD), 并表现出高度的安全性以及良好的耐受性^[34]。在胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)小鼠模型中, 一种基于肽、寡核苷酸缩聚的内溶纳米颗粒(nanoparticle, NP)系统可靶向肿瘤组织并稳定地传递siRNA, 在Kras突变肿瘤微环境中精确地控制Kras基因水平, 降低Ras蛋白的表达, 最终抑制胰腺癌生长, 为治疗Ras突变型肿瘤提供了新思路^[35]。RNAi技术有望靶向单个或多个致癌基因, 同时与小分子抑制剂或化疗药物联合, 可实现更有效的靶向抑制, 提高癌症患者生存期。

3.2 靶向Ras下游信号

鉴于设计直接抑制Ras蛋白的抑制剂难度很大, 研究者们选择设计靶向下游通路的药物, 目前阻断Ras下游信号转导是间接靶向Ras的热点策略之一, 最受关注的两条通路是RAF-MEK-ERK和PI3K-AKT-mTOR。在临床试验中Ras下游的抑制剂在肿瘤

治疗中表现出良好疗效, 但单用效果通常没有联合用药治疗效果, 因此许多下游的抑制剂在不断设计更新, 并且研究者也在积极探索联合治疗策略。

3.2.1 RAF抑制剂 BRAFV600是*Braf*基因上常见的突变位点。目前, 靶向BRAFV600抑制剂被批准用于BRAFV600突变转移性黑色素瘤。另外, 两种泛RAF抑制剂[Belvarafenib(NCT02405065、NCT03118817), LXH-254(NCT02607813)]正在进行*Ras*突变肿瘤的I期临床评估, Belvarafenib在*Braf*突变和*Nras*突变肿瘤的患者亚群中具有单一治疗效果, 在6名*Braf*突变黑色素瘤患者中有2名达到PR, 7名*Braf*突变的结直肠癌患者中有2名达到PR, 9名*Nras*突变的黑色素瘤患者中有2名达到PR。与靶向BRAFV600的抑制剂不同的是, Belvarafenib不会诱发鳞状细胞癌, 但RAF抑制剂对*Kras*或*Braf*突变导致的恶性肿瘤的疗效弱于MEK抑制剂^[36]。

3.2.2 MEK抑制剂 最典型的MEK抑制剂Trametinib, 目前已用于治疗*Braf*突变型黑色素瘤患者^[37]。VS-6766(CH5126766)是可以同时靶向RAF和MEK的抑制剂, 其可与RAF-MEK形成稳定的复合物来阻断MEK磷酸化。VS-6766在临床I期试验中具有明显抗RAS-RAF-MEK通路突变类肿瘤的活性, 且耐受性强。目前, 正在评估VS-6766与FAK抑制剂(Defactinib)在晚期实体瘤患者中的联合治疗效果(NCT03875820), VS-6766与其他靶向药物(多西他赛、SHP2抑制剂、KRAS抑制剂等)的联合治疗方案也在进一步探索中^[38]。

3.2.3 PI3K抑制剂 LY-294002和渥曼青霉素是首批用于临床前研究的PI3K抑制剂, 但非特异性和毒性较高, 因此临床试验以其低副作用衍生物为主^[39]。Buparlisib(BKM120, NVP-BKM120)是一种高特异性口服泛I类PI3K抑制剂, 对*PIK3CA*或*PTEN*突变的肿瘤患者表现出良好的疗效和耐受性^[40]。值得注意的是, 在Buparlisib治疗头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)的全球II期临床试验(BERIL-1)中, 患者的中位生存期高达10.4个月, 为*Hras*突变的头颈癌治疗带来了新思路^[41]。目前, 其他PI3K抑制剂[如Copanlisib(BAY-80-6946)、Alpelisib(BYL-719)、XL-765(SAR245409)]也在临床试验中^[42]。

3.2.4 靶向Ras信号下游自噬效应 自噬是一种高度保守的生理过程, 通过抑制腺苷酸活化蛋白激

酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)途径以及激活未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)系统来维持细胞内环境稳定^[43]。研究发现, 通过RNA干扰方法或小分子抑制剂抑制RAF-MEK-ERK信号通路会导致PDAC细胞自噬水平增加, 可减轻抑制Ras信号通路后对PDAC细胞的毒性作用^[18], 因此抑制自噬在靶向Ras信号通路中具有重要的地位。在临床试验中, 运用曲美替尼与自噬抑制剂羟氯喹联合治疗可显著降低肿瘤标志物CA19-9表达水平, 并显著抑制肿瘤的生长。除此之外, 曲美替尼与羟氯喹联合使用在*Nras*突变的黑色素瘤和*Braf*突变的结直肠癌中也表现出良好的治疗效果^[44]。由此可见, 抑制自噬可提高*Ras*突变肿瘤患者的治疗效果。

3.3 靶向Ras上游信号

*Ras*基因是*EGFR*基因的下游分子, 因此, 可通过内源性配体竞争性结合*EGFR*的酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI), 抑制Ras信号通路, 从而发挥抗癌作用。第三代EGFR-TKI奥西替尼对获得EGFR T790M突变的NSCLC患者非常有效, 为NSCLC治疗提供了新策略^[45]。但调控EGFR信号无法抑制持续激活状态的突变*Ras*基因, 因此, EGFR-TKI对*Kras*突变的肿瘤无效。但有研究显示, EGFR-TKI联合化疗治疗后, NSCLC患者的无进展生存期和总生存期比单独使用EGFR-TKI治疗的患者明显延长^[46]。靶向*Ras*上游信号一般会出现脱靶效应, 治疗效果不理想, 所以将其与其他治疗方法联合运用有望能提高治疗效果。

4 Ras信号通路抑制剂的联合运用

*Ras*基因的突变给药物的单一疗法带来较多局限性。由于*Ras*基因存在二次突变或者基因扩增, 会导致临床耐药的发生, 因此目前采用靶向*Ras*的联合治疗策略以期解决出现的耐药问题, 并且联合用药方案已取得很好的疗效。

在*Kras*突变的肿瘤的异种移植模型研究中, MRTX849与SHP2抑制剂联合使用比单独使用效果更好。KRAS G12C抑制剂和SHP2抑制剂(NCT04330664和NCT04185883)的联合应用也已进入临床研究^[47]。另外, 有研究发现KRAS G12C抑制

剂(AMG 510或MRTX849)与黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)抑制剂IN10018的组合对KRAS G12C突变的多种癌细胞系(非小细胞肺癌、结直肠癌和胰腺癌)以及相应的CDX、PDX模型产生了协同的抗癌效果。KRAS G12C抑制剂与FAK抑制剂联合治疗KRAS G12C突变结直肠癌的临床试验计划正在进行中^[48]。Ras小分子抑制剂还与siRNA、shRNA和CRISPR技术结合,在*Kras*突变肿瘤中展现出良好的临床应用前景^[49]。

目前,癌症治疗中最受关注的免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)也被纳入靶向*Ras*治疗的联合用药中。鉴于*Ras*信号通路和免疫微环境间的潜在相互作用,ICI与*Ras*抑制剂的联合,在治疗*Kras*突变癌症患者中具有重大意义^[37]。WABITSCH等^[50]研究发现,曲美替尼与抗PD-1药物的联合应用在肝内胆管癌模型中可抑制肿瘤生长,明显提高荷瘤小鼠的生存率。目前,PD-1抗体派姆单抗与曲美替尼的联合治疗*Kras*突变型NSCLC的临床试验仍在进行中,有望为这类癌症带来新希望。另外,Moderna和默克公司合作开发的一款靶向KRAS的肿瘤疫苗mRNA-5671与PD-1抗体Pembrolizumab联合用药的I期胰腺癌临床试验也正在进行中^[51]。

研究发现,抑制RAF-MEK-ERK通路之后,肿瘤细胞代谢以及线粒体功能均受到抑制,肿瘤细胞的自噬能力增强,导致靶向此通路的治疗方法不能明显抑制肿瘤细胞的生长。在*Kras*突变的胰腺癌小鼠模型中,联合使用羟氯喹和MEK或ERK抑制剂(比美替尼、SCH772984、BVD-523)具有显著的协同抗肿瘤活性。与此同时,羟氯喹治疗胰腺癌的临床试验(NCT01273805、NCT01506973、NCT03344172)正在研究当中^[52]。

值得注意的是,药物的联合使用需要考虑其产生的毒性作用,需以提高疗效并降低不良反应为原则合理联合用药。

5 总结与展望

一直以来,靶向*Ras*信号通路都是肿瘤靶向治疗的热点。随着对*Ras*蛋白的结构及其信号通路的深入探索,靶向*Ras*信号通路的抗癌治疗在部分肿瘤中取得了较好的成效。但由于*Ras*信号可调控复杂的信号网络,在靶向阻断其中一条信号通路时,其他信号通路可能会出现回补,造成抗癌效果降低。另

外,在药物治疗过程中会出现*Kras*的二次突变或旁路代谢引起的反馈激活等,从而引发耐药。在临床治疗中,靶向*Ras*信号抑制剂的安全性、耐药机制及特异性等方面仍有待进一步研究和探索,*Ras*靶向抑制剂与其他药物的联合用药方案将是未来肿瘤靶向治疗的主要发展方向。

参考文献 (References)

- [1] SHAH S, BROCK E J, JI K, et al. Ras and Rap1: a tale of two GTPases [J]. *Semin Cancer Biol*, 2018; 29-39.
- [2] SIMANSHU D K, NISSLEY D V, MCCORMICK F. RAS proteins and their regulators in human disease [J]. *Cell*, 2017, 170(1): 17.
- [3] HUANG W, ALVAREZ S, KONDO Y, et al. A molecular assembly phase transition and kinetic proofreading modulate Ras activation by SOS [J]. *Science*, 2019, 363(6431): 1098-103.
- [4] JPOA B. Pharmacological targeting of RAS: recent success with direct inhibitors [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 139: 503-11.
- [5] ULLAH R, YIN Q, SNELL A, et al. RAF-MEK-ERK pathway in cancer evolution and treatment [J]. *Semin Cancer Biol*, 2021, doi: 10.1016/j.semcancer.2021.05.010.
- [6] DE SOUSA MESQUITA A, DE ARAÚJO LOPES S, PERNAMBUCO FILHO P, et al. Acquisition of anoikis resistance promotes alterations in the Ras/ERK and PI3K/Akt signaling pathways and matrix remodeling in endothelial cells [J]. *Apoptosis*, 2017, 22(9): 1116-37.
- [7] MIRICESCU D, TOTAN A, STANESCU-SPINU I I, et al. PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in breast cancer: from molecular landscape to clinical aspects [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 22(1): 173.
- [8] TANG L, DAI F, LIU Y, et al. RhoA/ROCK signaling regulates smooth muscle phenotypic modulation and vascular remodeling via the JNK pathway and vimentin cytoskeleton [J]. *Pharmacol Res*, 2018, 133: 201-12.
- [9] IMPERIAL R, TOOR O, HUSSAIN A, et al. Comprehensive pancancer genomic analysis reveals (RTK)-RAS-RAF-MEK as a key dysregulated pathway in cancer: its clinical implications [J]. *Semin Cancer Biol*, 2019, 54: 14-28.
- [10] SHEN N, LI L, XU W, et al. A missense variant in PTPN12 associated with the risk of colorectal cancer by modifying Ras/MEK/ERK signaling [J]. *Cancer Epidemiol*, 2019, 59: 109-14.
- [11] WANG Y, XU H, LU Z, et al. Pseudo-Ginsenoside Rh2 induces A549 cells apoptosis via the Ras/Raf/ERK/p53 pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(6): 4916-24.
- [12] HOU Y, LI S, DU W, et al. The tumor suppressor role of the Ras association domain family 10 [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2020, 20(18): 2207-15.
- [13] JIN M, LONG Z, YANG J, et al. Correlations of IGF-1R and COX-2 expressions with Ras and BRAF genetic mutations, clinicopathological features and prognosis of colorectal cancer patients [J]. *Pathol Oncol Res*, 2018, 24(1): 45-57.
- [14] LIU L, YAN X, WU D, et al. High expression of Ras-related protein 1A promotes an aggressive phenotype in colorectal cancer via PTEN/FOXO3/CCND1 pathway [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 178.

- [15] CHENG J, HUANG Y, ZHANG X, et al. TRIM21 and PHLDA3 negatively regulate the crosstalk between the PI3K/AKT pathway and PPP metabolism [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 1880.
- [16] RAMIREZ C, HAUSER A D, VUCIC E A, et al. Plasma membrane V-ATPase controls oncogenic RAS-induced macropinocytosis [J]. *Nature*, 2019, 576(7787): 1-5.
- [17] MCCORMICK F. Sticking it to KRAS: covalent inhibitors enter the clinic [J]. *Cancer Cell*, 2020, 37(1): 3-4.
- [18] MOORE A, ROSENBERG S, MCCORMICK F, et al. RAS-targeted therapies: is the undruggable drugged [J]? *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(8): 533-52.
- [19] HONG D S, FAKIH M G, STRICKLER J H, et al. KRASG12C inhibition with sotorasib in advanced solid tumors [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(13): 1207-17.
- [20] ISHIDA K, WERNER J A, DAVIES R, et al. Nonclinical safety profile of sotorasib, a KRAS G12C-specific covalent inhibitor for the treatment of KRAS p.G12C-mutated cancer [J]. *Int J Toxicol*, 2021(1): 109158182110229.
- [21] SKOULIDIS F, LI B, DY G, et al. Sotorasib for lung cancers with p.G12C mutation [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(25): 2371-81.
- [22] CANON J, REX K, SAIKI A, et al. The clinical KRAS(G12C) inhibitor AMG 510 drives anti-tumour immunity [J]. *Nature*, 2019, 575(7781): 217-23.
- [23] FELL J, FISCHER J, BAER B, et al. Identification of the clinical development candidate, a covalent KRAS inhibitor for the treatment of cancer [J]. *J Med Chem*, 2020, 63(13): 6679-93.
- [24] HALLIN J, ENGSTROM L, HARGIS L, et al. The KRAS inhibitor MRTX849 provides insight toward therapeutic susceptibility of KRAS-mutant cancers in mouse models and patients [J]. *Cancer Discov*, 2020, 10(1): 54-71.
- [25] XIE M, XU X, FAN Y. KRAS-mutant non-small cell lung cancer: an emerging promisingly treatable subgroup [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 672612.
- [26] BRIERE D, LI S, CALINISAN A, et al. The KRAS inhibitor MRTX849 reconditions the tumor immune microenvironment and sensitizes tumors to checkpoint inhibitor therapy [J]. *Mol Cancer Ther*, 2021, 20(6): 975-85.
- [27] KHRENOVA M, KULAKOVA A, NEMUKHIN A. Proof of concept for poor inhibitor binding and efficient formation of covalent adducts of KRAS and ARS compounds [J]. *Org Biomol Chem*, 2020, 18(16): 3069-81.
- [28] HANSEN R, PETERS U, BABBAR A, et al. The reactivity-driven biochemical mechanism of covalent KRAS inhibitors [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2018, 25(6): 454-62.
- [29] NAGASAKA M, LI Y, SUKARI A, et al. KRAS G12C game of thrones, which direct KRAS inhibitor will claim the iron throne[J]? *Cancer Treat Rev*, 2020, 84: 101974.
- [30] TANAKA N, LIN J, LI C, et al. Clinical acquired resistance to KRAS inhibition through a novel KRAS switch-II pocket mutation and polyclonal alterations converging on RAS-MAPK reactivation [J]. *Cancer Discov*, 2021, doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-0365.
- [31] MERZ V, GAULE M, ZECCHETTO C, et al. Targeting KRAS: the elephant in the room of epithelial cancers [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 638360.
- [32] SALGIA R, PHARAON R, MAMBETSARIEV I, et al. The im-probable targeted therapy: KRAS as an emerging target in non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *Cell Rep Med*, 2021, 2(1): 100186.
- [33] SHAO Y, MA L, ZHANG T, et al. The application of the RNA interference technologies for KRAS: current status, future perspective and associated challenges [J]. *Curr Top Med Chem*, 2019, 19(23): 2143-57.
- [34] LAHAM-KARAM N, PINTO G, POSO A, et al. Transcription and translation inhibitors in cancer treatment [J]. *Front Chem*, 2020, 8: 276.
- [35] STRAND M, KRASNICK B, PAN H, et al. Precision delivery of RAS-inhibiting siRNA to KRAS driven cancer via peptide-based nanoparticles [J]. *Oncotarget*, 2019, 10(46): 4761-75.
- [36] MOORE A, ROSENBERG S, MCCORMICK F, et al. Author correction: RAS-targeted therapies: is the undruggable drugged [J]? *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(12): 902.
- [37] RYAN M, CORCORAN R. Therapeutic strategies to target RAS-mutant cancers [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(11): 709-20.
- [38] GUO C, CHÉNARD-POIRIER M, RODA D, et al. Intermittent schedules of the oral RAF-MEK inhibitor CH5126766/VS-6766 in patients with RAS/RAF-mutant solid tumours and multiple myeloma: a single-centre, open-label, phase 1 dose-escalation and basket dose-expansion study [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(11): 1478-88.
- [39] HANKER A, KAKLAMANI V, ARTEAGA C. Challenges for the clinical development of PI3K inhibitors: strategies to improve their impact in solid tumors [J]. *Cancer Discov*, 2019, 9(4): 482-91.
- [40] GARRIDO-CASTRO A, SAURA C, BARROSO-SOUSA R, et al. Phase 2 study of buparlisib (BKM120), a pan-class I PI3K inhibitor, in patients with metastatic triple-negative breast cancer [J]. *Breast Cancer Res*, 2020, 22(1): 120.
- [41] MOCK A, PLATH M, MORATIN J, et al. EGFR and PI3K pathway activities might guide drug repurposing in HPV-negative head and neck cancers [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 678966.
- [42] BHEEMANABOINA R. Isoform-selective PI3K inhibitors for various diseases [J]. *Curr Top Med Chem*, 2020, 20(12): 1074-92.
- [43] KAWADA K, TODA K, SAKAI Y. Targeting metabolic reprogramming in KRAS-driven cancers [J]. *Int J Clin Oncol*, 2017, 22(4): 651-9.
- [44] KINSEY C, CAMOLOTTO S, BOESPFLUG A, et al. Protective autophagy elicited by RAF→MEK→ERK inhibition suggests a treatment strategy for RAS-driven cancers [J]. *Nat Med*, 2019, 25(4): 620-7.
- [45] GIL H I, UM S W. The impact of age and performance status on the efficacy of osimertinib in patients with EGFR T790M-positive non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Dis*, 2020, 12(3): 153-5.
- [46] LIN J, LI M, CHEN S, et al. Efficacy and safety of first-generation EGFR-TKIs combined with chemotherapy for treatment-naïve advanced non-small-cell lung cancer patients harboring sensitive mutations: a single-center, open-label, single-arm, phase II clinical trial [J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 2557-67.
- [47] RECK M, CARBONE D, GARASSINO M, et al. Targeting KRAS in non-small-cell lung cancer: recent progress and new approaches [J]. *Ann Oncol*, 2021, doi: 10.1016/j.annonc.2021.06.001.

- [48] ZHANG B, ZHANG Y, ZHANG J, et al. Focal adhesion kinase (FAK) inhibition synergizes with KRAS G12C inhibitors in treating cancer through the regulation of the FAK-YAP signaling [J]. *Adv Sci*, 2021, 8(16): 2100250.
- [49] LIU P, WANG Y, LI X. Targeting the untaractable KRAS in cancer therapy [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2019, 9(5): 871-9.
- [50] WABITSCH S, TANDON M, RUF B, et al. Anti-PD-1 in combination with trametinib suppresses tumor growth and improves survival of intrahepatic cholangiocarcinoma in mice [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2021, doi: 10.1016/j.jcmgh.2021.05.011.
- [51] MULLARD A. Cracking KRAS [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(12): 887-91.
- [52] BRYANT K L, STALNECKER C A, ZEITOUNI D, et al. Combination of ERK and autophagy inhibition as a treatment approach for pancreatic cancer [J]. *Nat Med*, 2019, 25(4): 628-40.