

KRAS^{G12C}抑制剂抗肿瘤耐药机制及克服策略研究进展

刘可欣[#], 吴瑞琳[#], 袁涛, 蒲凯悦, 何俏军, 朱虹^{*}, 杨波^{*}

(浙江大学药学院, 浙江杭州 310058)

摘要: KRAS是人类癌症中最常出现突变的致癌基因之一。尽管长期以来诸多研究致力于直接或间接靶向KRAS的干预策略研究,但仍面临难以靶向、效果受限的问题,因此KRAS一直被认为是“不可成药”的靶点蛋白。最近, KRAS^{G12C}突变亚型特异性抑制剂研究取得重大突破,部分KRAS^{G12C}抑制剂相继进入临床试验,包括阿达格拉西布(adagrasib)和索托拉西(sotorasib)等,且已显示出显著的疗效,为KRAS^{G12C}突变驱动的恶性肿瘤患者带来了希望。RAS通路其他抑制剂的研发经验表明,快速产生的耐药性会限制药物的作用,而目前研究已经发现KRAS^{G12C}抑制剂亦存在明显的耐药问题。本文概述KRAS^{G12C}抑制剂的研究现状,讨论其耐药的机制,为探索克服其耐药的干预策略提供思路 and 方向。

关键词: KRAS; G12C突变; 癌基因; 靶向治疗; 耐药

中图分类号: R966 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2022)02-0271-06

Recent advances in mechanisms of KRAS^{G12C} inhibitors anti-tumor resistance and relevant overcoming strategies

LIU Ke-xin[#], WU Rui-lin[#], YUAN Tao, PU Kai-yue, HE Qiao-jun, ZHU Hong^{*}, YANG Bo^{*}

(College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China)

Abstract: KRAS is one of the most frequently mutated human oncogenes. In spite of mounting efforts on the development of direct or indirect inhibition targeting KRAS, little has been achieved because of insurmountable difficulties, titling KRAS "undruggable". Recently, subtype-specific inhibitors have shown great hope. Some KRAS^{G12C} inhibitors have entered clinical trials, including adagrasib and sotorasib, and have shown preliminary clinical effectiveness. Experiences from the inhibitors targeting the downstream factors of RAS pathways show that the anticancer activity of these drugs will be limited due to the development of drug resistance. Preclinical studies of KRAS^{G12C} inhibitors have revealed that the application of these agents might be hampered by the drug resistance issue. The current review aims to describe the current status of KRAS^{G12C} inhibitors, and discuss the mechanisms underlying KRAS^{G12C} inhibitor resistance, so as to provide the clues for the combat of drug resistance.

Key words: KRAS; G12C mutation; oncogene; targeted therapy; drug resistance

RAS (rat sarcoma) 基因首先在 Harvey 鼠肉瘤病毒 (Harvey murine sarcoma virus, Ha-MSV) 和 Kirsten 鼠肉瘤病毒 (Kirsten murine sarcoma virus, Ki-MSV) 的

子代基因中被发现,是最著名的原癌基因之一,在约30%的人类癌症中会发生功能获得性突变^[1,2],长期以来是抗肿瘤研究的重要靶点。RAS基因家族具有很高的同源性,包括 KRAS (Kirsten rat sarcoma)、HRAS (Harvey rat sarcoma)、NRAS (neuroblastoma rat sarcoma) 三种亚型。在人类肿瘤中, KRAS 是其中突变频率最高的,出现在约85%的癌症中,包括约95%的胰腺导管腺癌 (pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)、45%

收稿日期: 2021-07-25; 修回日期: 2021-08-25.

基金项目: 浙江省自然科学基金资助项目 (LR19H310002); 浙江省重点研发计划 (2021C03042).

[#]共同第一作者.

^{*}通讯作者 Tel: 86-571-88208400,

E-mail: hongzhu@zju.edu.cn; yang924@zju.edu.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2021-1093

的结直肠癌 (colorectal cancer, CRC)、35% 的肺癌 (lung cancer), 以及约 3%~5% 的鳞状细胞癌 (squamous cell carcinoma, SCC) 和小部分子宫内膜癌 (endometrial cancer, EC)、膀胱癌 (bladder cancer, BC)、卵巢癌 (ovarian cancer, OC) 等^[3,4]。

RAS 蛋白是一种鸟苷三磷酸酶 (guanosine triphosphatases, GTPase), 具有高度保守的 GTP (guanosine triphosphate) 结合结构域和固有的 GTP 水解酶活性, 可以催化一系列丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶的磷酸化, 并依次激活磷酸化级联反应从而传递细胞信号。在正常细胞中, RAS 充当分子开关: 与 GDP (guanosine diphosphate) 结合时, RAS 无酶活性, 处于“关”状态; 当受到细胞表面受体的活化信号后, RAS 与 GTP 结合而“打开”下游信号通路, 调控细胞增殖、凋亡、代谢和血管生成^[5]。这个过程受到多种蛋白的严格调控, 包括鸟嘌呤核苷酸交换因子 (guanine nucleotide exchange factor, GEF) 和 GTP 酶激活蛋白 (GTPase-activating protein, GAP)。GEFs 刺激 GDP 的解离和随后的 GTP 结合, 激活 RAS 蛋白, 而 GAPs 加速 GTP 水解, 将 RAS 转化为其非活性状态^[6]。

KRAS 突变体蛋白与 GTP 的亲和力显著提高^[7], 从而保持着与效应子的紧密结合, 导致下游信号转导通路持续激活, 包括 RAF (rapidly accelerated fibrosarcoma)-MEK (mitogen-activated protein kinase, MAPKK)-ERK (extracellular regulated protein kinase) MAPK (mitogen-activated protein kinase) 通路、PI3K (phosphoinositide 3-kinase)-AKT (protein kinase B)-mTOR (mechanistic target of rapamycin) 通路等, 促进细胞增殖和转移, 推动肿瘤的发生发展^[3]。而由于 KRAS 一度被认为“不可成药”, 因此, 干预其下游通路的抑制剂, 在相当一段时期内获得研究人员的广泛关注。目前已经获批的包括 MEK 抑制剂曲美替尼 (trametinib)、BRAF (B-type Raf kinase) 抑制剂维罗非尼 (vemurafenib) 等, 然而它们并非特异性针对 KRAS 突变的肿瘤, 缺乏明确的临床疗效, 未能获批治疗 KRAS 突变的肿瘤^[8]。

鉴于 KRAS 是一种 GTPase, 理论上阻断其与 GTP 相互作用的小分子化合物可达到抑制其活性的作用。然而, 由于 KRAS 与 GTP 的亲和力极强, 解离常数 (dissociation constant, K_d) 约为 10^{-11} mol·L⁻¹, 加之细胞中 GTP 浓度极高 (~ 0.5 mmol·L⁻¹), 因此迄今为止, 尚未获得有效抑制 KRAS 的 GTP 结合抑制剂^[9]。此外, KRAS 蛋白表面缺乏明显的其他疏水口袋。因此长期以来, 人们一直认为 KRAS 是不可成药的^[1], 直到 KRAS^{G12C} 共价抑制剂的出现。

1 KRAS^{G12C} 抑制剂

KRAS 基因突变有不同的亚型, 最常发生突变的位点是第 12、13 和 61 位氨基酸, 其中以第 12 位甘氨酸的突变最为常见, 突变形式包括 KRAS^{G12C}、KRAS^{G12D} 和 KRAS^{G12V} 等^[10]。近两年开发的 KRAS^{G12C} 共价抑制剂 AMG510、MRTX849 等可特异性共价结合非活性形式的 KRAS^{G12C}, 通过影响 KRAS^{G12C} 蛋白在非活性和活性形式间的转变, 抑制 KRAS^{G12C} 活性, 从而达到抗肿瘤的目的 (表 1)^[11,12]。ARS-1620 是第一个被证明具有体内疗效的 KRAS^{G12C} 特异性抑制剂, 此后又产生了其他几种生物活性更强的相关化合物, 其中最早进入临床的是阿达格拉西布 (adagrasib, MRTX849) 和索托拉西 (sotorasib, AMG-510)^[13-15], 还有多种化合物正处于早期临床试验中。其中一项关于变构抑制剂 LY3499446 的试验因出现意外毒性而提前终止。

KRAS^{G12C} 共价抑制剂能够与突变体 KRAS^{G12C} 结合, 特异性共价靶向其 Cys-12 附近的诱导变构狭窄口袋 II (switch II pocket, s-IIP), 从而将 KRAS^{G12C} 锁定在 GDP 结合的非活性状态, 阻止其与 GTP 的结合, 进而抑制 KRAS^{G12C} 过度激活, 从而阻断致癌信号^[16]。

目前, 大量研究显示 KRAS^{G12C} 共价抑制剂在肿瘤治疗中的巨大潜力, 然而部分研究已观察到在临床前模型和患者中存在疗效的个体差异性, 也有实验发现小鼠模型中使用抑制剂治疗后疾病复发, 表明 KRAS^{G12C} 抑制剂耐药性已经出现。因此, 了解 KRAS^{G12C} 抑制剂的固有耐药性和获得性耐药机制, 对于最大限度地发挥其治疗潜力至关重要^[17]。

Table 1 KRAS^{G12C} inhibitors as monotherapy in US-based clinical trials. KRAS: Kirsten rat sarcoma; NSCLC: Non-small cell lung cancer; FDA: Food and Drug Administration

Therapeutic agent	Company	Condition	Phase (ClinicalTrials.gov Identifier)
AMG510 (sotorasib, trade name: Lumakras)	Amgen	Mutated/advanced metastatic NSCLC	Phase III (NCT04303780), approved by FDA for KRASG12C mutated NSCLC
MRTX849 (adagrasib)	Mirati Therapeutics Inc. (MRTX)	Metastatic/advanced NSCLC	Phase III (NCT04685135)
JDQ443	Novartis Pharmaceuticals	Advanced solid tumors	Phase I/II (NCT04699188)
LY3537982	Eli Lilly and Company	Carcinoma	Phase I (NCT04956640)
LY3499446	Eli Lilly and Company	Advanced solid tumors	Terminated (NCT04165031)
GDC-6036	Genentech, Inc.	Advanced/metastatic solid tumors	Phase I (NCT04449874)
BI 1823911	Boehringer Ingelheim	Advanced/metastatic solid tumors	Phase I (NCT04973163)

2 KRAS^{G12C}抑制剂耐药机制及克服策略

KRAS^{G12C}驱动的肿瘤可通过多种方式对其靶向抑制剂产生抵抗性(图1),从而导致靶向治疗策略失效,主要包括对KRAS信号依赖性低等引起的固有耐药性,以及药物作用过程中KRAS再次突变、或旁路代谢途径的反馈性激活等引起的获得性耐药。固有耐药性在使用药物治疗前就已存在,获得性耐药是在最初对治疗有反应的患者中发展起来的。针对不同耐药机制,研究者正在积极探索相应的克服策略。

2.1 对KRAS信号依赖性低 在NSCLC中,KRAS^{G12C}靶向治疗只对50%的KRAS^{G12C}突变型患者有效,表明部分G12C突变患者对靶向抑制剂存在天然抵抗性。在12个美国典型培养物保藏中心衍生的KRAS^{G12C}突变细胞系中,有11种在AMG-510处理后细胞增殖受到抑制,但有1种细胞的生长没有受到显著影响。此外,25个KRAS^{G12C}突变的人类细胞系衍生的异种移植瘤对MRTX849的体内反应表现出敏感、部分敏感或

不敏感的不同反应^[18]。这些临床前研究结果显示,固有耐药性可能是临床靶向KRAS^{G12C}治疗的异质反应的重要原因之一,可能是由对KRAS信号的依赖性低引起的^[15,17,18]。RAS蛋白通过多种途径发挥作用,包括MAPK-ERK和PI3K-AKT-mTORC1等途径。已有研究证明致癌性KRAS突变的不同肺癌细胞系和PDAC细胞系对KRAS信号的依赖性不同,并建立了“RAS依赖性指数”(RAS dependency index, RDI)来量化单个细胞系对KRAS的依赖性,从而将不同细胞系分为KRAS依赖性和KRAS非依赖性^[19]。在部分KRAS非依赖性细胞系中,即使KRAS完全被抑制,细胞仍然能够存活,这提示,部分KRAS^{G12C}突变肿瘤对G12C抑制剂存在耐药性的可能因为细胞本身对KRAS的依赖性较低^[20]。这些细胞中的绝大多数表现出PI3K依赖的MAPK通路激活和对MAPK通路抑制剂的敏感性^[20]。在一部分模型中,阻断受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)可以克服耐药性,同时也有研究

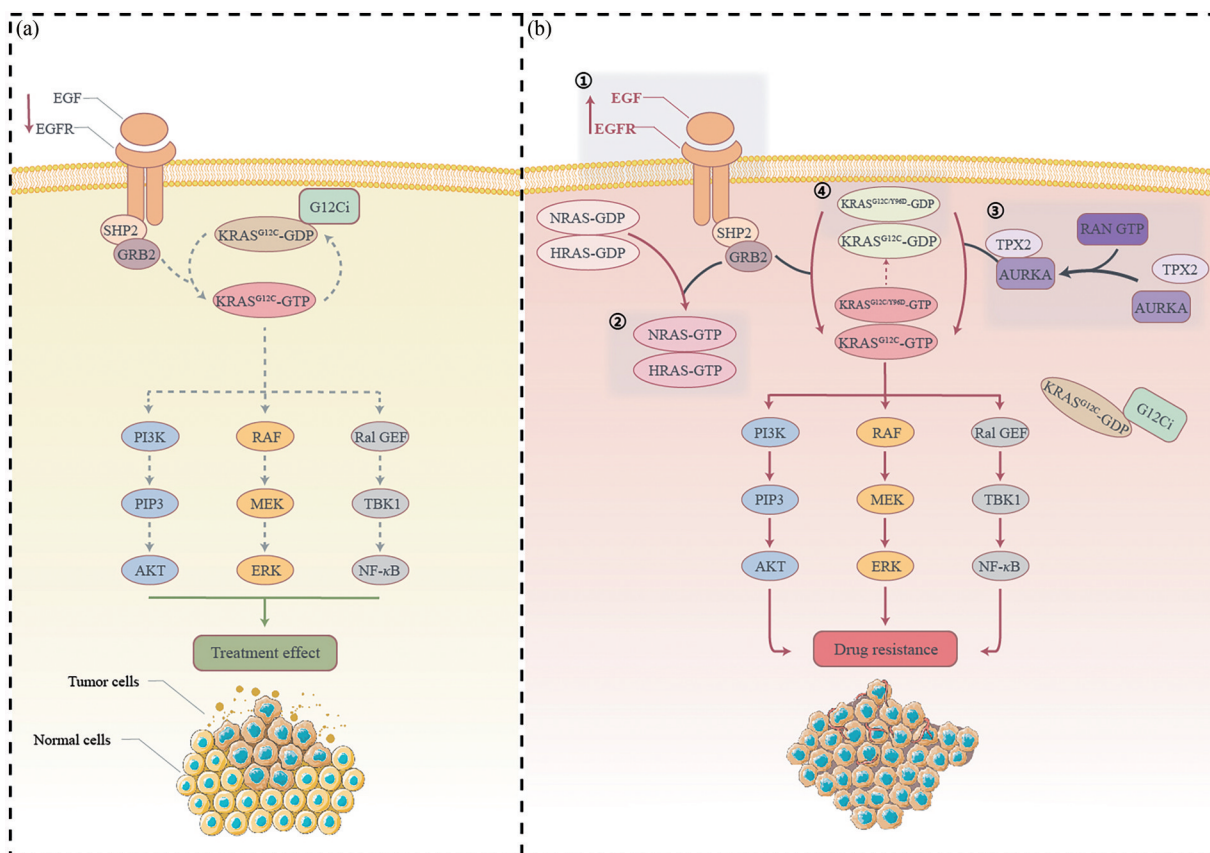


Figure 1 The mechanisms by which sensitive (a) or resistant (b) cells respond to KRAS^{G12C} inhibitors. A: KRAS^{G12C} is trapped in the inactive state bound to GDP when interacting with KRAS^{G12C} inhibitors (G12Ci), and downstream signaling pathway is closed, which weakens the proliferation of tumor cells and induces tumor cell apoptosis to varying degrees; b: A variety of mechanisms of resistance towards G12Ci have been revealed, including: ① Negative feedback inhibition is reduced and upstream RTKs are upregulated subsequently; ② RTK-mediated activation of wild-type RAS (NRAS, HRAS); ③ Newly synthesized KRAS^{G12C} activates downstream pathways and imposes oncogenic effects again; ④ The generation of secondary mutation on KRAS^{G12C} decreases its affinity to G12C inhibitors thus escaping from the inhibition. Through these mechanisms, tumor cells develop resistance to specific G12Ci

显示抑制PI3K通路更为广泛有效^[21]。

2.2 新生成的KRAS^{G12C}突变体蛋白 最新的研究根据KRAS^{G12C}突变肿瘤细胞对ARS-1620的不同反应,将细胞分为了不同的亚组^[22]。研究发现,药物作用下大多数细胞进入KRAS活性被抑制的静止(G0)状态,但部分细胞会绕过这种效应并恢复快速增殖。逃避机制可能是静止细胞产生了新的KRAS^{G12C}突变体蛋白。新合成的KRAS^{G12C}能够在与药物结合之前进行核苷酸交换来维持活性,或通过表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)和磷酸酶SHP2 (Src homology-2-domain-containing PTP 2)信号传导维持在活性GTP结合的药物不敏感状态。Aurora激酶A (aurora kinase A, AURKA)也被认为是细胞逃避药物诱导的静止期所必需的,这可能是由于AURKA、KRAS^{G12C}和下游效应子CRAF (RAF1)之间的稳定信号所引起,因此靶向AURKA也可能是潜在的耐药克服策略。

2.3 RTK介导下野生型RAS的激活 RTK是最大的一类酶联受体,是诸多生长因子、细胞因子和激素等的细胞表面受体,能将胞外信号传递到胞内,介导细胞异常增殖、迁移转移等一系列下游效应^[23]。目前已发现的RTK达50多种,其中与肿瘤发生发展密切相关的包括EGFR、血小板生长因子受体(platelet-derived growth factors, PDGF)、胰岛素受体(insulin receptor, IR)等^[24]。包括EGFR在内的多种RTKs是激活KRAS的关键上游因素。与上述提到的产生新的KRAS^{G12C}蛋白维持细胞增殖的理论相反,另一项研究发现,KRAS^{G12C}抑制后的快速自适应反馈导致KRAS通路再激活和药物抵抗是由大量RTK介导的野生型RAS (NRAS或HRAS)激活所驱动的,G12C抑制剂无法阻断或抑制野生型RAS蛋白的促癌功能,从而导致MAPK等信号通路重新激活^[25]。因此针对KRAS^{G12C}抑制剂的耐药问题,采用RTK抑制剂可能是潜在的有效策略。研究表明,HER2 (human epidermal growth factor receptor 2)抑制剂阿法替尼(afatinib)和FGFR (fibroblast growth factor receptor)抑制剂BGJ398在多个模型中与KRAS^{G12C}抑制剂联用,表现出明显的协同作用,这提示共同靶向抑制KRAS^{G12C}与HER或FGFR可能是有效的潜在治疗策略^[8,21,26]。但目前暂未发现在所有KRAS^{G12C}模型中都不可或缺的RTK,因此仅仅靶向其中一类RTK可能无法解决耐药问题。

磷酸酶SHP2介导从多个RTK亚型到RAS途径的信号。SHP2抑制剂在多种肿瘤体外模型、异种移植瘤模型以及同源KRAS^{G12C}突变的PDAC和NSCLC等模型中均可抑制多种RTK介导的反馈信号,增加KRAS-

GDP的比例,并增强G12C抑制剂的抗肿瘤效果^[27]。另一方面,实验表明,SHP2抑制剂和G12C抑制剂的联合应用可特异性改变肿瘤微环境,增加CD8⁺T细胞,并可进一步增加肿瘤对免疫检查点抑制剂的敏感性^[27]。由此可见,联合应用SHP2抑制剂与KRAS^{G12C}抑制剂,为KRAS^{G12C}突变的肿瘤提供了一个极富吸引力的联合用药靶点^[27,28]。

由此可见,无论是野生型RAS还是新产生的突变KRAS,抑或是两者共同介导的获得性耐药过程中,RTK和SHP2的激活都非常重要^[25,29]。目前,RTK抑制剂、SHP2抑制剂与KRAS^{G12C}抑制剂的联用组合正处于临床I/II期试验中^[6]。

2.4 EGFR信号通路激活 尽管RTK激活的异质性可能会限制使用特定的RTK抑制剂作为一般的联合用药组合,但一些肿瘤可能存在介导耐药性的激酶。如在一项关于结直肠癌的研究中发现EGFR信号传导是耐药的主要机制^[30]。选择性KRAS^{G12C}抑制剂对大多数KRAS^{G12C}突变的NSCLC患者疗效显著,但在具有相同突变的结直肠癌患者中相反,其对结直肠癌细胞系中KRAS下游通路的抑制作用弱且短暂。研究发现,KRAS^{G12C}结直肠癌模型中RTK高度激活,其中EGFR信号最为显著,且对生长因子刺激有反应。

抗EGFR抗体西妥昔单抗使KRAS^{G12C}结直肠癌细胞系增加对AMG510的敏感性,而同时阻断EGFR和KRAS^{G12C}能逆转抗EGFR抗体和G12C抑制剂单独使用时在结直肠癌细胞系中的继发性耐药,有效抑制结直肠癌细胞异常增殖。KRAS^{G12C}抑制剂MRTX1257和西妥昔单抗联合治疗III期试验正在晚期结直肠癌患者中展开(NCT04793958)^[30]。

此外,进一步探究KRAS^{G12C}突变的基因表达特征可能有助于对患者进行更为准确的分类,以获得最佳RTK抑制剂。在细胞系和人类G12C突变肿瘤中,具有上皮特征的肿瘤具有高表达量的HER2/3,而具有间充质特征的肿瘤FGFR2和AXL (anexelekt)表达水平较高。

2.5 二次突变 除了对KRAS信号的增殖依赖性较弱之外,部分KRAS^{G12C}突变细胞还可能伴随着其他能抵抗KRAS^{G12C}抑制剂作用的并发基因突变,导致其抗性的产生。

部分二次KRAS突变(如Y40A、N116H或A146V)能增强核苷酸交换,使GEF活性增加;而其他的并发突变(如A59G、Q61L或Y64A)则可削弱其固有GTPase活性,使KRAS停留在GTP结合状态,下游通路持续激活。这都会削弱G12C抑制剂对KRAS^{G12C}突变细胞的杀伤作用^[19]。在KRAS^{G12C}突变的基础上进

一步发生 Y96D 突变, 会严重影响抑制剂与 KRAS 疏水口袋结合时的稳定性, 导致持续的 KRAS 信号传导和治疗抵抗。KRAS^{G12C/Y96D} 对目前临床开发中的多种 KRAS^{G12C} 抑制剂都具有抗性, 但一种新型、功能独特的“三复合物”KRAS^{G12C} 活性状态抑制剂 RM-018 保留了结合和抑制 KRAS^{G12C/Y96D} 的能力, 从而克服耐药性^[31]。

除了 KRAS 自身的二次突变外, 一系列基因的异常都能激活 RTK-RAS 信号通路, 这些基因包括 BRAF、MET (mesenchymal to epithelial transition factor)、ALK (anaplastic lymphoma kinase)、RET (rearranged during transfection)、MEK1 等。一项临床研究发现一名 KRAS^{G12C} NSCLC 患者对 MRTX849 产生了多克隆获得性耐药, 4 个基因 (*KRAS*、*NRAS*、*BRAF*、*MEK1*) 同时出现突变, 使其可以在 KRAS^{G12C} 受抑制的情况下, 以独立于 KRAS 的方式激活并维持其下游信号通路^[31]。

2.6 组织学转化 上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 可导致对 KRAS^{G12C} 抑制的内在和获得性抵抗, 可能是对 KRAS^{G12C} 抑制剂产生耐药的非遗传机制^[32]。在发生 EMT 的细胞中, PI3K 激酶活性即便在 KRAS^{G12C} 抑制剂存在的情况下, 也保持持续激活状态^[32]。此时, PI3K 通路的活化过程中 SHP2 的贡献作用很小, 而主要由参与介导 EMT 的 IGF1R (insulin-like growth factor receptor)-IRS1 (insulin receptor substrate 1) 通路发挥调节作用^[33], 这与 SHP2 在激活 MAPK 通路中的关键作用相反, 提示研究者针对不同机制下的耐药肿瘤, 可能需要采用不同的靶向治疗策略。KRAS^{G12C} 抑制剂、PI3K 抑制剂和 SHP2 抑制剂的组合导致对 AMG510 获得性耐药的小鼠模型中的肿瘤消退^[32]。

3 结语

KRAS^{G12C} 特异性抑制剂为部分 KRAS 突变的肿瘤患者带来了希望。目前, sotorasib 已经获得美国 FDA (Food and Drug Administration) 批准上市, 用于治疗至少经过一次系统治疗的 KRAS^{G12C} 突变的 NSCLC, 是全球首款针对 KRAS 的靶向药。然而临床应用发现, KRAS^{G12C} 抑制剂存在明显的耐药问题, 但机制尚未完全阐明, 尤其是目前报道的多种复杂机制与临床的相关性还有待进一步证实。

鉴于联合用药是目前临床较为认可的克服耐药的策略, 而最新的临床研究结果已经证实 KRAS^{G12C} 抑制剂如 adagrasib 和 sotorasib 在临床患者中耐受性更佳, 提示基于耐药机制将 KRAS^{G12C} 靶向药物与其他药物进行联用可能是解决耐药问题的关键策略之一。

目前对于 KRAS^{G12C} 抑制剂耐药机制的认识尚不

完全, 需进一步展开深入系统的研究, 寻找与其耐药密切相关的靶点蛋白和信号通路。而在临床治疗中, 应进一步明确 KRAS^{G12C} 突变致癌患者的分子病理学特征, 并重点关注在细胞及动物模型中观察到的耐药通路和关键蛋白是否在临床样本中也具有明显的代表性, 并据此选择特异性和疗效更强的靶向疗法, 为解决 KRAS^{G12C} 抑制剂的耐药问题提供思路。

作者贡献: 刘可欣、吴瑞琳执笔、作图; 袁涛、蒲凯悦调研文献、整理资料; 朱虹、杨波指导和修改; 何俏军审校。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

References

- [1] Liu P, Wang Y, Li X. Targeting the untargetable KRAS in cancer therapy [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2019, 9: 871-879.
- [2] Chen S, Li F, Xu D, et al. The function of RAS mutation in cancer and advances in its drug research [J]. *Curr Pharm Des*, 2019, 25: 1105-1114.
- [3] Thein KZ, Biter AB, Hong DS. Therapeutics targeting mutant KRAS [J]. *Annu Rev Med*, 2021, 72: 349-364.
- [4] Kim D, Xue JY, Lito P. Targeting KRAS (G12C): from inhibitory mechanism to modulation of antitumor effects in patients [J]. *Cell*, 2020, 183: 850-859.
- [5] Pai EF, Kabsch W, Krengel U, et al. Structure of the guanine-nucleotide-binding domain of the Ha-ras oncogene product p21 in the triphosphate conformation [J]. *Nature*, 1989, 341: 209-214.
- [6] Dunnett-Kane V, Nicola P, Blackhall F, et al. Mechanisms of resistance to KRAS^{G12C} inhibitors [J]. *Cancers*, 2021, 13: 151.
- [7] Haigis KM. KRAS alleles: the devil is in the detail [J]. *Trends Cancer*, 2017, 3: 686-697.
- [8] Drosten M, Barbacid M. Targeting the MAPK pathway in KRAS-driven tumors [J]. *Cancer Cell*, 2020, 37: 543-550.
- [9] Cox AD, Fesik SW, Kimmelman AC, et al. Drugging the undruggable RAS: mission possible? [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2014, 13: 828-851.
- [10] Hobbs GA, Der CJ, Rossman KL. RAS isoforms and mutations in cancer at a glance [J]. *J Cell Sci*, 2016, 129: 1287-1292.
- [11] Xu YZ, Wen H, Cui HQ. Research progress of KRAS inhibitors [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2021, 56: 1562-1570.
- [12] Li X, Wang YJ, Liu PY. Recent advancement in targeting the KRAS-G12C mutant for cancer therapy [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2021, 56: 374-382.
- [13] Janes MR, Zhang J, Li LS, et al. Targeting KRAS mutant cancers with a covalent G12C-specific inhibitor [J]. *Cell*, 2018, 172: 578-589.
- [14] Canon J, Rex K, Saiki AY, et al. The clinical KRAS (G12C) inhibitor AMG 510 drives anti-tumour immunity [J]. *Nature*, 2019, 575: 217-223.
- [15] Hallin J, Engstrom LD, Hargis L, et al. The KRAS (G12C)

- inhibitor MRTX849 provides insight toward therapeutic susceptibility of KRAS-mutant cancers in mouse models and patients [J]. *Cancer Discov*, 2020, 10: 54-71.
- [16] Ostrem JM, Peters U, Sos ML, et al. K-Ras (G12C) inhibitors allosterically control GTP affinity and effector interactions [J]. *Nature*, 2013, 503: 548-551.
- [17] Jänne PA, Rybkin II, Spira AI, et al. 3LBA late breaking-KRYSTAL-1: activity and safety of adagrasib (MRTX849) in advanced/metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC) harboring KRAS G12C mutation [J]. *Eur J Cancer*, 2020, 138: S1-S2.
- [18] Jiao D, Yang S. Overcoming resistance to drugs targeting KRAS (G12C) mutation [J]. *Innovation*, 2020, 1: 100035.
- [19] Singh A, Greninger P, Rhodes D, et al. A gene expression signature associated with "K-Ras addiction" reveals regulators of EMT and tumor cell survival [J]. *Cancer Cell*, 2009, 15: 489-500.
- [20] Muzumdar MD, Chen PY, Dorans KJ, et al. Survival of pancreatic cancer cells lacking KRAS function [J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 1090.
- [21] Misale S, Fatherree JP, Cortez E, et al. KRAS G12C NSCLC models are sensitive to direct targeting of KRAS in combination with PI3K inhibition [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25: 796-807.
- [22] Xue JY, Zhao Y, Aronowitz J, et al. Rapid non-uniform adaptation to conformation-specific KRAS (G12C) inhibition [J]. *Nature*, 2020, 577: 421-425.
- [23] Paul MD, Hristova K. The RTK interactome: overview and perspective on RTK heterointeractions [J]. *Chem Rev*, 2019, 119: 5881-5921.
- [24] Du Z, Lovly CM. Mechanisms of receptor tyrosine kinase activation in cancer [J]. *Mol Cancer*, 2018, 17: 58.
- [25] Ryan MB, Fecce de la Cruz F, Phat S, et al. Vertical pathway inhibition overcomes adaptive feedback resistance to KRAS (G12C) inhibition [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26: 1633-1643.
- [26] Lito P, Solomon M, Li LS, et al. Allele-specific inhibitors inactivate mutant KRAS G12C by a trapping mechanism [J]. *Science*, 2016, 351: 604-608.
- [27] Fedele C, Li S, Teng KW, et al. SHP2 inhibition diminishes KRAS^{G12C} cycling and promotes tumor microenvironment remodeling [J]. *J Exp Med*, 2021, 218: e20201414.
- [28] Dance M, Montagner A, Salles JP, et al. The molecular functions of SHP2 in the RAS/mitogen-activated protein kinase (ERK1/2) pathway [J]. *Cell Signal*, 2008, 20: 453-459.
- [29] Molina-Arcas M, Moore C, Rana S, et al. Development of combination therapies to maximize the impact of KRAS-G12C inhibitors in lung cancer [J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11: eaaw7999.
- [30] Amodio V, Yaeger R, Arcella P, et al. EGFR blockade reverts resistance to KRAS (G12C) inhibition in colorectal cancer [J]. *Cancer Discov*, 2020, 10: 1129-1139.
- [31] Tanaka N, Lin JJ, Li C, et al. Clinical acquired resistance to KRAS (G12C) inhibition through a novel KRAS switch-II pocket mutation and polyclonal alterations converging on RAS-MAPK reactivation [J]. *Cancer Discov*, 2021, 11: 1913-1922.
- [32] Adachi Y, Ito K, Hayashi Y, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition is a cause of both intrinsic and acquired resistance to KRAS G12C inhibitor in KRAS G12C-mutant non-small cell lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26: 5962-5973.
- [33] Heerboth S, Housman G, Leary M, et al. EMT and tumor metastasis [J]. *Clin Transl Med*, 2015, 4: 6.