·综述·

靶向 KRAS 信号通路的抗肿瘤抑制剂研发现状

徐嘉若,朱玉莹,姚广涛,张建革
(上海中医药大学,上海 201203)

[摘要] 近年来,基于 *KRAS* 突变在人类癌症中的普遍性与重要性,靶向 KRAS 药物开发以及 KRAS 相关作用药物筛选已成为当前研究的热点。通过对 KRAS 小分子抑制剂的研究策略、发展现状以及现有药效较好的 KRAS 小分子抑制剂进行综述,为开发治疗 *KRAS* 突变肿瘤新药提供新的思路与方法。

[关键词] *KRAS* 基因;突变;抗肿瘤;治疗策略;抑制剂
[中图分类号] R979.1 [文献标志码] A [文章编号] 1003-3734(2021)23-2189-05

Research and development advancement of anti-cancer inhibitors targeting KRAS signaling pathway

XU Jia-ruo, ZHU Yu-ying, YAO Guang-tao, ZHANG Jian-ge
(*Shanghai University of Traditional Chinese Medicine*, *Shanghai* 201203, *China*)

[**Abstract**] Based on the universality and significance of *KRAS* mutation in human cancer in recent years, the development of drugs targeting KRAS and KRAS-related drug screening have become the current research hotspots. The research strategies and development status of small-molecule KRAS inhibitors as well as existing effective small-molecule KRAS inhibitors were reviewed in this paper, in favor of providing new ideas and strategies for new drug development of *KRAS* mutated tumors.

[**Key words**] *KRAS* gene; mutation; anti-tumor; treatment strategy; inhibitor

RAS 基因突变是导致人类肿瘤发生的最普遍的机制之一。在 *RAS* 亚型中,*KRAS* 基因为最常发生突变的基因,占 *RAS* 基因突变总数的 86%[1],主要在胰腺癌、结肠癌、肺癌特别是非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)的发生发展中起着重要作用。所以研究针对 *KRAS* 突变抗肿瘤药物受到广泛关注。本文就已有的 KRAS 抑制剂及其研发策略进行综述,为开发治疗 *KRAS* 突变抗肿瘤新药提供新的思路与方法。

1 *KARS* 基因与肿瘤的相关性

RAS 基因广泛存在于真核生物中,参与重要的生理过程,哺乳动物的 *RAS* 基因家族有 3 个成员,分别为 *H-RAS*,*K-RAS*,*N-RAS*,均由 4 个编码外显子和 1 个 5' 端非编码外显子构成。

KRAS 基因是 *RAS* 基因家族成员之一,位于人类第 12 号染色体上,编码蛋白 KRAS4A 和 KRAS4B,2 种蛋白由 *KRAS* 基因的不同转录本翻译而成。与家族其他成员编码的蛋白相比,其前 165 位氨基酸的序列相同。因其分子量为 12 kDa,所以也被称为 P12 蛋白。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,影响多条包括 MPAK,Pl3K,Ral-GEFs 等下游信号通路。KRAS 蛋白在失活和激活状态之间的转变过程受到 GEF 和 GAP 两类因子调节,GEF 因子,如 SOS 蛋白,可催化 KRAS 蛋白与 GTP 的结合,促进 KRAS 的激活;而 GAP 能够促进与 KRAS 蛋白结合的 GTP 水解成 GDP,抑制 KRAS 活性。因此 KRAS 蛋白在调控细胞生长、增殖、分化、凋亡等生命活动中发挥着重要作用[2]。

[基金项目] 上海市 2020 年度"科技创新行动计划"自然科学基金项目原创探索项目(20ZR1473200)
[作者简介] 徐嘉若,女,硕士研究生;研究方向:抗肿瘤作用机制研究。E-mail:516413756@qq.com。
[通讯作者] 姚广涛,男,副研究员,研究生导师,主要从事中药新药药理毒理学研究。联系电话:(021)51322369,E-mail:yaoguangtao1969@126.com。

KRAS 的突变与肿瘤的发生有着密切关系，*KRAS* 突变后，与 GTP 的结合不需要外界信号传递刺激，可保持持续活化状态，并影响下游信号通路，导致细胞大量增殖和恶性转化，且对肿瘤微环境也有一定的影响。其基因突变位点主要在第 12，13，61 号密码子[3-4]，其中 *G12* 突变占到 83%，在 *KRAS G12* 突变中，*KARS G12C* 突变最为常见。

2 针对 *KRAS* 突变的治疗策略及其抑制剂

KRAS 基因突变频率较高[5-6]，因此 KRAS 抑制剂的开发在人类癌症治疗中有更大的潜力。近年来，研究者们通过多种策略直接或间接靶向 KARS 蛋白以及相关信号通路，抑制 KRAS 蛋白突变表达。

2.1 直接靶向 *KRAS* 基因

由于 KRAS 蛋白与 GTP 的结合力较强，且细胞中 GTP 浓度较高[7]，很难通过利用小分子靶向 KRAS 与 GTP 结合位点来抑制 KRAS 与 GTP 的相互作用。但有研究发现可通过异构位点靶向 *KRAS* 突变体，以此研发 *KRAS* 突变体共价抑制剂[8]。

MRTX849（$C_{32}H_{35}ClFN_7O_2$）是由 Mirati Therapeutics 公司开发，已进入Ⅰ/Ⅱ期临床研究，被认为是一种有效、选择性、共价的 KRAS G12C 抑制剂。MRTX849 能够选择性地修饰 GTP 结合的 *KRAS G12C* 中的突变半胱氨酸 12，并抑制 *KRAS* 突变依赖的相关信号通路[9-10]。研究显示 MRTX849 在细胞水平上可抑制大多数 *KRAS G12C* 突变体细胞系的生长；蛋白水平上可抑制 ERK1/2，S6 等 KRAS 依赖的信号转导靶点的磷酸化，同时 MRTX849 可以通过多种机制逆转免疫抑制性的肿瘤微环境，提高肿瘤对免疫检查点抑制剂的敏感性[11]；临床方面据 Mirati 公司在第 31 届国际分子靶标与癌症治疗会议上公布的Ⅰ期临床数据显示，12 例可评估患者中，6 例针对非小细胞癌（NSCLC）患者客观缓解率（overall response rate，ORR）为 50%，疾病控制率（disease control rate，DCR）为 100%；4 例结肠癌患者的 ORR 为 25%，DCR 为 75%；2 例胰腺癌患者的 ORR 为 0%，DCR 为 100%。

除 MRTX849 以外，还有Ⅰ期临床开发阶段的 AMG 510（$C_{30}H_{30}F_2N_6O_3$）[12-15]及临床前开发阶段的 MRTX1257（$C_{33}H_{39}N_7O_2$）[16]等。

2.2 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 信号通路中现最受关注的 2 个靶点分别是 SOS1 和 SHP2。

2.2.1 SOS1 抑制剂　SOS1 是 GEF 因子中的一类蛋白，这类蛋白可催化 KRAS 与 GTP 的结合，促进 GTP 转化为 GDP，激活 KRAS 活性。抑制 SOS1 功能可阻碍信号传导，阻断 KRAS 异常激活。

BAY-293[17]（$C_{25}H_{28}N_4O_2S$）是由 Bayer 公司开发的一种有效的 SOS1 抑制剂，目前正处于临床前研究阶段，可通过破坏 KRAS-SOS1 的相互作用来阻断 KRAS 活化，IC_{50} 为 21 nmol·L^{-1}。研究表明该抑制剂可抑制 Hela 细胞中 RAS 活性，对野生型细胞系 K562，MOLM-13 和 KRAS G12C 突变细胞系 NCl-H358，Calu-1 具有高效的抗增殖活性。在不影响 ERK（extracellular regulated protein kinases）总蛋白水平的情况下，BAY-293 可有效抑制 K562 细胞的 p-ERK 水平。

针对 SOS1 抑制剂还有 Boehringer Ingelheim 公司研发的正处于临床前研究阶段的 BI-3406 和Ⅰ期临床试验的 BI 1701963。BI-3406（$C_{23}H_{25}F_3N_4O_3$）的 IC_{50} 为 6 nmol·L^{-1}，具有抗肿瘤活性[18]；BI 1701963 是一种口服的特异性 SOS1 抑制剂，研究数据显示该抑制剂单独使用治疗时可延缓肿瘤发展，与丝裂原活化蛋白激酶 MEK（mitogen-activated protein kinase kinase，MAPKK）抑制剂联合使用时，能够显著影响 KRAS 信号传导，提高抗肿瘤活性[19]。

2.2.2 SHP2 抑制剂　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[20]。针对 SHP2 的抑制作用为治疗 *KRAS* 突变疾病带来了新的思路与希望。目前进入Ⅰ期临床阶段的 SHP2 抑制剂有诺华公司的 TNO155 及 Revolution Medicines 公司的 RMC-4630 等。

TNO155 作用机制是口服给药后，通过抑制丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）信号转导，减少 SHP2 的过量表达，从而达到减缓肿瘤生长的目的，但目前暂未公布临床试验数据。但已有研究表明在 $BRAF^{V600E}$ 结直肠癌模型中，TNO155 与 BRAF + MEK 抑制剂协同作用可以阻断 ERK 反馈激活不同的受体络氨酸激酶（receptor tyrosine kinase，RTKs），在 $KRAS^{G12C}$ 突变癌细胞中 TON155 有效阻断了 $KRAS^{G12C}$ 诱导的野生型 *KRAS*

或其他 *RAS* 亚型的反馈激活,极大地提高了疗效,此外,TON155 与 CD4/6 抑制剂瑞博西尼(ribociclib)联合使用在肺癌和结直肠癌患者异种移植中显示极好的综合效益。因此认为 TNO155 是一种通过阻断免疫抑制信号 RTKs 和 MAPK 信号来影响肿瘤微环境抑制肿瘤的有效抑制剂[21]。

RMC-4630 是一种口服、可选择性抑制 SHP2 活性的生物可利用小分子,目前正在进行Ⅰ期单药治疗试验和 AMG-510 等 KRAS G12C 抑制剂的联合治疗试验。研究表明,包括 *KRAS* 突变在内的肺癌、结肠癌、胰腺癌、黑色素瘤、皮肤癌细胞会对该化合物产生反应。RMC-4630 在治疗 *KRAS* 突变导致的癌症中具有潜在治疗价值。

2.3 抑制 KRAS 上游信号通路

表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR)是 KRAS 的上游信号通路,通过研究靶向 EGFR 抑制剂,可阻断上游信号通路,以此来达到阻断 *KRAS* 突变表达。但有研究表明 EGFR 的近亲 ERBB2,ERBB3,ERBB4 在 EGFR 受到抑制时,会代替 EGFR 功能,驱动肺癌肿瘤的形成[22],所以在开发 KRAS 上游信号通路抑制剂时需考虑其他上游因子的作用功能。现在 EGFR 抑制剂主要针对的是 NSCLC 的治疗。

EGFR 抑制剂第一代以吉非替尼(gefitinib)和厄洛替尼(erlotinib)为代表,主要针对基因敏感现象,但具有严重耐药性和皮肤毒性问题;第二代以阿法替尼(afatinib)、达克替尼(dacomitinib)、来那替尼(neratinib)为代表,不可逆抑制 EGFR 和 HER2,同时改善了第一代抑制剂的弊端,其中阿法替尼效果最佳,首个获得美国 FDA 批准;第三代以 CO-1686,AZD 9291 及艾维替尼为代表,因前两代抑制剂的 50% ~60% 耐药性与 *T790M* 突变有关,所以第三代主要以针对 *T790M* 突变为抗癌策略。

AZD 9291($C_{28}H_{33}N_7O_2$)作为第三代 EGFR 抑制剂,又名奥西替尼(osimertinib),是阿斯利康公司针对 NSCLC 及其晚期患者研发的新药。Tang 等[23]研究表明该抑制剂能够不可逆和突变选择抑制 $EGFR^{L858R}$ 及 $EGFR^{L858R/T790M}$,IC_{50}分别为 12 和 1 nmol·L^{-1}。动物实验结果表明,使用 AZD 9291 的小鼠通过 MRI 显示肿瘤体积缩小了近 80%,而接受载体药物治疗的小鼠中出现肿瘤生长,说明 AZD 9291 具有更强的药动学、更低的 hERG 亲和力和更强的 IGF 1R 边缘。临床研究显示,在纳入的 199 例 *EGFR* 突变晚期 NSCLC 患者中,51% 肿瘤缩小。89 例 *T790M* 突变患者中,AZD9291 对 64% 的患者有一定作用,未发现与剂量相关的不良反应,统计数据截至时,几乎所有患者对治疗仍有反应,最长持续 8 个多月。

为解决 EGFR 抑制剂耐药问题,近几年第四代 EGFR 抑制剂也步入了临床研究。EAI045 可以克服 AZD9291 耐药的问题,研究表明 EAI045 在体内、体外 *EGFR* 突变模型中(包括 *T790M*,*C797S* 突变模型)均有效[24],但它并不能作为单一药物使用,需联合西妥昔单抗(cetuximab)使用发挥作用。西妥昔单抗通过破坏 EGFR 二聚体,促使 EAI045 与所有变构位点结合,从而有效抑制 EGFR,但西妥昔不具有 *EGFR* 突变特异性且会导致靶向野生型 *EGFR* 介导的毒性[25]。因此开发研究了升级版的 EGFR 抑制剂 JBJ-04-125-02,与 EAI045 不同,它可以作为一种单一药剂在体内外抑制细胞增殖,阻断 EGFR L858R/T790M/C797S 信号转导,但其耐药性仍是一大难题。目前研究结果显示 JBJ-04-125-02 与奥西替尼联合使用可以显著增加 JBJ-04-125-02 与 *EGFR* 突变体的结合,且促使细胞凋亡,更有效地抑制了细胞增殖,提高体内外疗效[26]。

鉴于下游的 *RAS* 突变异常激活,将可能不受 EGFR 抑制剂效果影响,所以针对其他 *KRAS* 突变引发的癌症研发的上游信号抑制剂可以通过与下游或者其他 KRAS 抑制治疗方法联合用药协同治疗。

2.4 KRAS 下游信号通路抑制剂

P13K/PDK1/AKT 和 RAF/MEK/ERK 是 KRAS 下游最主要的信号转导通路,其中 RAF,MEK,ERK 等信号因子是当前靶向 KRAS 药物开发策略中的热门靶点。

2.4.1 靶向 RAF 抑制剂 BGB-283($C_{25}H_{17}F_3N_4O_3$)是百济神州公司生产的新型 RAF 抑制剂,目前已完成Ⅰ期临床研究[27]。研究表明 BGB-283 能有效抑制 RAF 激酶家族和 EGFR 活性,且具有选择性细胞毒性作用[28]。更偏向于抑制具有 *BRAFV600E* 和 *EGFR* 突变/扩增的癌细胞的增殖,在 BRAF(V600E)结肠癌细胞系中有效地抑制 EGFR 的重激活和 EFGR 介导的细胞增殖,在 A431 细胞中以浓度依赖式的方式抑制 EGF 诱导的 EGFR 自我磷酸化,在 WiDr 结肠癌细胞中能够抑制 EGFR 信号通路的反馈激活,并实现 p-ERK 的持续性抑制。体内研究结果表明,在具有 $BRAF^{V600E}$ 的细胞系来源和原代人类结直肠肿瘤异种移植模型中,BGB-283 能抑制浓度

依赖性的肿瘤生长,并伴随肿瘤消退;在 $BRAF^{V600E}$ 结直肠肿瘤移植模型(包括 HT29, Colo205)和 WiDr 移植瘤模型中具有抗肿瘤活性;在 HCC827 模型中,BGB-283 能使肿瘤消退,但对 A431 移植瘤模型没有作用。

BGB-283 可同时阻断 RAF 和 EGFR[29],对 *KRAS* 突变肿瘤有一定的作用。小规模临床数据[30]显示对 *KRAS* 突变的子宫内膜癌 DCR 是 100%;对 *KRAS* 突变的肺癌 DCR 是 50%,有效率是 16.7%;对 *RAS* 突变的肠癌 DCR 是 60%。

2.4.2 靶向 MEK 抑制剂 新型的 MEK 抑制剂主要分为二苯胺类衍生物和嘧啶类化合物,其中 GDC-0973(考比替尼,cobimetinib,$C_{21}H_{21}F_3IN_3O_2$)是罗氏公司研发的口服靶向抗癌新药,是 MEK/AKT 双通路抑制剂[31],获得 FDA 批准上市,联合威罗非尼(vemurafenib)治疗不可切除或转移性黑色素瘤[32]。研究表明 GDC-0973 对肿瘤细胞的生长表现出强烈的抑制活性,特别是对 *BRAF* 或 *KRAS* 突变型癌细胞系[33]。

MEK 抑制剂因 *MEK* 突变、负反馈调节或是其他信号通路替代 MEK 通路作用,导致 MEK 抑制剂在治疗时容易出现严重的耐药性,所以现在 MEK 抑制剂更常用与其他通路抑制剂联合使用来达到治疗癌症的目的,如多西他赛联合曲美替尼治疗 *KRAS* 突变的 NSCLC。

2.4.3 靶向 ERK 抑制剂 优立替尼(ulixertinib,$C_{21}H_{22}Cl_2N_4O_2$)是一种可逆的共价 ERK 抑制剂,具有高度选择性和 ATP-竞争性,用于治疗多种肿瘤,已完成Ⅰ期临床研究。研究表明该抑制剂对黑素瘤细胞系表现出抗增殖作用,体外表现出对几种人肿瘤细胞系的强效抑制作用,尤其是含有激活 MAPK 信号通路突变的细胞系[34]。临床数据显示可评价疗效的 81 例患者中,11 例肿瘤明显缩小(肿瘤缩小超过 30%),其中包括 3 例 *NRAS* 突变的恶性黑色素瘤、3 例 *BRAF* 突变的肺癌、1 例 *BRAF* 突变的其他靶向药耐药的恶性黑色素瘤,还有 4 例 *BRAF* 突变的其他实体瘤(1 例 *BRAF L485W* 突变的胆囊癌、1 例 $BRAF^{V600E}$ 突变的胶质母细胞瘤、1 例 $BRAF^{G469A}$ 头颈部癌、1 例 $BRAF^{G469A}$ 小肠癌)[35]。

但近期有研究发现抑制 ERK 会通过信号传导机制(激活 AMPK 信号和抑制 mTORC1 信号)、细胞代谢的影响(如抑制细胞糖降解和核苷酸的代谢)促进癌细胞的自噬,抵御靶向治疗。所以在治疗 RAS 驱动的肿瘤过程中,可联合下游信号因子抑制剂和自噬抑制剂使用[36-37]。

3 结语

从“不可成药”到如今的各种靶向 KRAS 治疗策略及相关药物开发,表明基于 KRAS 小分子抑制剂研发具有明确的可行性和发展前景。通过对研究策略、发展现状以及现有药效较好的 KRAS 小分子抑制剂的综述回顾,为开发治疗 *KRAS* 突变肿瘤新药提供新的思路与方法。但同时也要看到,除了扩展靶向 *KRAS* 突变治疗途径及新药研发,鉴于相关药物在临床阶段均出现了疗效不足及耐药现象,该类药物安全性及耐药性等问题也要深入研究。

[参 考 文 献]

[1] COX AD, FESIK SW, KIMMELMAN AC, *et al*. Drugging the undruggable RAS: mission possible? [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2014, 13(11): 828-851.

[2] TSAI FD, LOPES MS, ZHOU M, *et al*. K-Ras4A splice variant is widely expressed in cancer and uses a hybrid membrane-targeting motif[J]. *PNAS*, 2015, 112(3): 779-784.

[3] GUO F, GONG H, ZHAO H, *et al*. Mutation status and prognostic values of KRAS, NRAS, BRAF and PIK3CA in 353 Chinese colorectal cancer patients[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 6076.

[4] ZHANG J, ZHENG J, YANG Y, *et al*. Molecular spectrum of KRAS, NRAS, BRAF and PIK3CA mutations in Chinese colorectal cancer patients: analysis of 1, 110 cases[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 18678.

[5] RUI Y, WANG C, ZHOU Z, *et al*. K-Ras mutation and prognosis of colorectal cancer: a meta-analysis[J]. *Hepato-Gastroenterology*, 2015, 62(137): 19-24.

[6] KEMPF E, ROUSSEAU B, BESSE B, *et al*. KRASoncogene in lung cancer: focus on molecularly driven clinical trials[J]. *Eur Respir Rev*, 2016, 25(139): 71-76.

[7] OSTREM JM, PETERS U, SOS ML, *et al*. K-Ras($G^{12}C$) inhibitors allosterically control GTP affinity and effector interactions [J]. *Nature*, 2013, 503(7477): 548-551.

[8] REN P, LIU Y, LI L, *et al*. Covalent inhibitors of Kras G12C: US, US10273207[P]. 2016-09-06.

[9] HALLIN J, ENGSTROM LD, HARGIS L, *et al*. The $KRAS^{G12}C$ inhibitor MRTX849 provides insight toward therapeutic susceptibility of KRAS-mutant cancers in mouse models and patients[J]. *Cancer Discov*, 2020, 10(1): 54-71.

[10] PAPADOPOULOS KP, OU SHI, JOHNSON ML, *et al*. A phase Ⅰ/Ⅱ multiple expansion cohort trial of MRTX849 in patients with advanced solid tumors with KRAS $G^{12}C$ mutation[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15suppl): TPS3161.

[11] BRIERE DM, LI S, CALINISAN A, *et al*. The $KRAS^{G12}C$ inhibitor MRTX849 reconditions the tumor immune microenvironment and sensitizes tumors to checkpoint inhibitor therapy[J]. *Mol Cancer Ther*, 2021, 20(6): 975-985.

[12] FAKIH M, O'NEIL B, PRICE TJ, *et al*. Phase 1 study evaluating the safety, tolerability, pharmacokinetics (PK), and efficacy of AMG 510, a novel small molecule $KRASG^{12}C$ inhibitor, in advanced solid tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15): 3003.

[13] REX K, SAIKI AY, SUN JR, *et al*. Abstract 3090: *In vivo* characterization of AMG 510-a potent and selective $KRASG^{12}$ Ccovalent small molecule inhibitor in preclinical $KRASG^{12}$ C cancer models[C]// Proceedings of the American Association for

Cancer Research Annual Meeting 2019. Atlanta, GA. Philadelphia (PA): AACR, 2019: 3090.
[14] CANON J, REX K, SAIKI AY, *et al*. The clinical KRAS($G^{12}C$) inhibitor AMG 510 drives anti-tumour immunity[J]. *Nature*, 2019, 575(7781): 217 - 223.
[15] LANMAN BA, CHEN JJ, LIU LB, *et al*. Abstract 4455: Discovery of AMG 510, a first-in-human covalent inhibitor of KRAS$G^{12}C$ for the treatment of solid tumors[C]// Proceedings of the American Association for Cancer Research Annual Meeting 2019. Atlanta, GA. Philadelphia (PA): AACR, 2019: 4455.
[16] MARX MA, BAER BR, BALLARD J, *et al*. Structure-based drug discovery of mrtx1257, a selective, covalent kras g12c inhibitor with oral activity in animal models of cancer[C]// AACR Special Conference on Targeting RAS-Driven Cancers. San Diego, CA: AACR, 2018: B30.
[17] HILLIG RC, SAUTIER B, SCHROEDER J, *et al*. Discovery of potent SOS_1 inhibitors that block RAS activation via disruption of the RAS-SOS_1 interaction[J]. *PNAS*, 2019, 116(7): 2551 - 2560.
[18] GMACHL M, SANDERSON M, KESSLER D, *et al*. Novel benzylamino substituted quinazolines and derivatives as sos1 inhibitors: EP, WO2018115380A1[P].
[19] BOEHRINGER INGELHEIM. Boehringer ingelheim advances first pan-KRAS inhibitor bi 1701963 into clinical testing[EB/OL]. (2019 - 10 - 29). https://www.boehringer-ingelheim.com/press-release/first-pan-kras-inhibitor-advances-clinical-testing.
[20] RUESS DA, HEYNEN GJ, CIECIELSKI KJ, *et al*. Mutant KRAS-driven cancers depend on PTPN11/SHP_2 phosphatase[J]. *Nat Med*, 2018, 24(7): 954 - 960.
[21] LIU C, LU HY, WANG HY, *et al*. Combinations with allosteric SHP_2 inhibitor TNO155 to block receptor tyrosine kinase signaling[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(1): 342 - 354.
[22] PATRICELLI MP, JANES MR, LI LS, *et al*. Selective inhibition of oncogenic KRAS output with small molecules targeting the inactive state[J]. *Cancer Discov*, 2016, 6(3): 316 - 329.
[23] TANG ZY, YUAN X, DU R, *et al*. BGB-283, a novel RAF kinase and EGFR inhibitor, displays potent antitumor activity in BRAF-mutated colorectal cancers[J]. *Mol Cancer Ther*, 2015, 14(10): 2187 - 2197.
[24] JIA Y, YUN CH, PARK E, *et al*. Overcoming EGFR(T790M) and EGFR(C797S) resistance with mutant-selective allosteric inhibitors[J]. *Nature*, 2016, 534(7605): 129 - 132.
[25] ZHANG X, GUREASKO J, SHEN K, *et al*. An allosteric mechanism for activation of the kinase domain of epidermal growth factor receptor[J]. *Cell*, 2006, 125(6): 1137 - 1149.
[26] TO C, JANG J, CHEN T, *et al*. Single and dual targeting of mutant EGFR with an allosteric inhibitor[J]. *Cancer Discov*, 2019, 9(7): 926 - 943.
[27] CROSS DA, ASHTON SE, GHIORGHIU S, *et al*. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer[J]. *Cancer Discov*, 2014, 4(9): 1046 - 1061.
[28] DONG ZY, ZHONG WZ, ZHANG XC, *et al*. Potential predictive value of TP53 and KRAS mutation status for response to PD-1 blockade immunotherapy in lung adenocarcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(12): 3012 - 3024.
[29] FINLAY MR, ANDERTON M, ASHTON S, *et al*. Discovery of a potent and selective EGFR inhibitor (AZD9291) of both sensitizing and T790M resistance mutations that spares the wild type form of the receptor[J]. *J Med Chem*, 2014, 57(20): 8249 - 8267.
[30] AACR. BGB-283 deemed effective in phase I study[J]. *Cancer Discov*, 2016, 6(7): OF1.
[31] HAN K, JIN JY, MARCHAND M, *et al*. Population pharmacokinetics and dosing implications for cobimetinib in patients with solid tumors[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2015, 76(5): 917 - 924.
[32] RIBAS A, GONZALEZ R, PAVLICK A, *et al*. Combination of vemurafenib and cobimetinib in patients with advanced BRAFV600-mutated melanoma: a phase 1b study[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(9): 954 - 965.
[33] SULLIVAN RJ, INFANTE JR, JANKU F, *et al*. First-in-class ERK1/2 inhibitor ulixertinib (BVD-523) in patients with MAPK mutant advanced solid tumors: results of a phase I dose-escalation and expansion study[J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(2): 184 - 195.
[34] KINSEY CG, CAMOLOTTO SA, BOESPFLUG AM, *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 - 627.
[35] HOEFLICH KP, MERCHANT M, ORR C, *et al*. Intermittent administration of MEK inhibitor GDC-0973 plus PI3K inhibitor GDC-0941 triggers robust apoptosis and tumor growth inhibition[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(1): 210 - 219.
[36] GERMANN UA, FUREY BF, 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 - 2363.
[37] BRYANT KL, STALNECKER CA, ZEITOUNI D, *et al*. Combination of ERK and autophagy inhibition as a treatment approach for pancreatic cancer[J]. *Nat Med*, 2019, 25(4): 628 - 640.

编辑:杨青/接受日期:2021 - 05 - 14