

KRAS^{G12C} 蛋白共价抑制剂的研究进展

韩忞甫,唐春雷,范为正

(江南大学生命科学与健康工程学院,无锡 214122)

[摘要] Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因(KRAS)编码的一种小 GTP 酶是多条细胞信号通路中关键的调控蛋白,其 12 位甘氨酸突变为半胱氨酸(G12C)常导致细胞通路异常活化,这在肿瘤的发生发展中起着重要作用,而靶向 KRAS^{G12C} 蛋白的小分子共价抑制剂能够直接抑制由 KRAS^{G12C} 突变造成的细胞通路异常活化。本文就 KRAS 蛋白结构和功能及其 G12C 突变体的共价抑制剂的研发进展、面临的挑战及可能的解决方法进行综述,并对未来 KRAS 抑制剂的发展方向进行展望,旨在为该类抑制剂的研发提供有益的参考。

[关键词] KRAS^{G12C} 蛋白;突变;肺癌;共价抑制剂;临床试验

[中图分类号] R966 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)17-1732-08

Research progress of KRAS^{G12C} protein covalent inhibitors

HAN Tian-fu, TANG Chun-lei, FAN Wei-zheng

(School of Life Science And Health Engineering, Jiangnan University, Wuxi 214122, China)

[Abstract] A small GTPase encoded by Kirsten rat sarcoma viral proto oncogene (RAS) is a key regulatory protein in multiple cellular signaling pathways. The mutation of glycine to cysteine (G12C) at position 12 often leads to abnormal activation of cellular pathways, which plays an important role in the occurrence and development of tumors. Small molecule covalent inhibitors targeting KRAS^{G12C} protein can directly inhibit the abnormal activation of cellular pathways caused by KRAS^{G12C} mutation. In this paper, the structure and function of KRAS protein, as well as the research and development progress, challenges and possible solutions of covalent inhibitors of its G12C mutant are reviewed. The development direction of (K) RAS inhibitors in the future is prospected in order to provide a useful reference for the research and development of such inhibitors.

[Key words] KRAS^{G12C} protein; mutation; lung cancer; covalent inhibitor; clinical trial

在人类癌症中,大鼠肉瘤病毒癌基因(rat sarcoma viral oncogene homologue, RAS)是常见的突变癌基因^[1],RAS 基因编码 3 种主要的蛋白:HRAS 蛋白、KRAS 蛋白、NRAS 蛋白,其中,由 Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因(Kirsten rat sarcoma viral proto oncogene, KRAS)编码的 KRAS 蛋白存在 2 种剪切变体 KRAS4A 与 KRAS4B^[2],2 种剪切变体间的主要区别

在于蛋白上与细胞膜定位有关的氨基酸序列的差异^[3]。在 RAS 蛋白家族的突变中,KRAS 蛋白的突变体占整个 RAS 蛋白家族突变比例的 85%^[4],而 KRAS 蛋白的某些突变常导致细胞通路的异常活化,这在癌症的发生发展中起着重要作用,因此靶向 KRAS 突变蛋白可作为治疗由 KRAS 突变蛋白所引发癌症的有效手段。

尤其在具有 KRAS 突变蛋白的肺癌患者中,KRAS^{G12C} 蛋白作为 KRAS 突变蛋白中主要的突变亚型,一直以来备受药物研发工作者的关注,目前,已有多款 KRAS^{G12C} 蛋白共价抑制剂进入临床试验。本文综述了 KRAS 蛋白的结构、KRAS 蛋白参与的信号通路与肿瘤发生发展的关系,并重点介绍一些

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(21305051)

[作者简介] 韩忞甫,男,硕士研究生,主要从事药物化学研究工作。
E-mail:htf1993hm@163.com

[通讯作者] 范为正,男,硕士生导师,副教授,主要从事新药分子设计与合成研究。联系电话:(0510)85329213,E-mail:wzfan@jiangnan.edu.cn

具有代表性的 KRAS^{G12C} 蛋白共价抑制剂, 以期为后续 KRAS^{G12C} 蛋白共价抑制剂的开发提供有益的启发。

1 KRAS 蛋白的结构

KRAS 蛋白由 G 结构域 (G domain, 1-166 残基)、高变区 (hypervariable region, HVR, 167-188 残基) 以及 1 个脂质尾组成, 从结构上 G 结构域由 6 个 β -折叠形成蛋白核心以及周围 5 个 α -螺旋包围所构成, 从功能上 G 结构域也可分为效应区 (effector lobe, 1-86 残基) 与变构区 (allosteric lobe, 87-166 残基) 2 部分^[5]。

效应区主要实现 KRAS 与下游效应蛋白以及核苷酸的结合, 该功能的实现由磷酸结合环区 (P-loop, 10-14 位残基) 以及转换区 I (switch-I, 30-40 位残基) 与转换区 II (switch-II, 58-72 位残基) 实现, 磷酸结合环区 (P-loop) 可与鸟嘌呤核苷酸上的磷酸基团结合, 是 KRAS 具备 GTP 酶活性的基础^[6]。而转换区 I (switch-I) 与转换区 II (switch-II) 形成了与效应蛋白 (GAPs 和 GEF 蛋白) 的接触表面, 并调控 KRAS 蛋白的“激活”与“失活”^[7]。

高变区 (HVR, 167-188 位残基) 包含 1 个与细胞膜定位有关的蛋白基序, 可将 KRAS 蛋白锚定到

细胞膜上。其功能是通过它所包含的 C-末端结构最后 4 个氨基酸残基 (CAAX) 通过甲基化、蛋白质质水解、异戊二烯化等翻译后修饰作用实现^[8]。

据统计, 在含有 RAS 基因突变的患者中, 胰腺癌、结直肠癌腺癌以及肺腺癌 (非小细胞肺癌亚型) 中 KRAS 基因突变是主要的 RAS 基因突变类型^[9]。KRAS 蛋白中的致癌突变位点是位于磷酸结合环区 (P-loop 区) 的 12 与 13 位残基, 以及位于转换区 II (switch-II) 的 61 位残基。研究表明, 约有 80% 的 KRAS 蛋白突变发生在 12 位残基, 根据收集的癌症发病率统计数据估计, 在人类癌症中, 所有 KRAS^{G12C} 突变中最常见于肺腺癌 (32.8%), 其次是结直肠癌 (18.8%) 和胰腺癌 (4.6%)^[10]。

2 KRAS 蛋白的功能与参与调控的信号通路

如图 1 所示, KRAS 蛋白一直处于 KRAS-GDP 连接的非活性状态以及 KRAS-GTP 连接的活性状态的相互转换中, 激活的 KRAS 蛋白通过与 GTP 酶活化蛋白 (GAPs) 作用转变为失活态 KRAS 蛋白 (KRAS-GDP), 失活的 KRAS 蛋白通过与鸟嘌呤核苷酸交换因子 (GEFs) 作用又转化为激活态 KRAS 蛋白 (KRAS-GTP)^[11]。

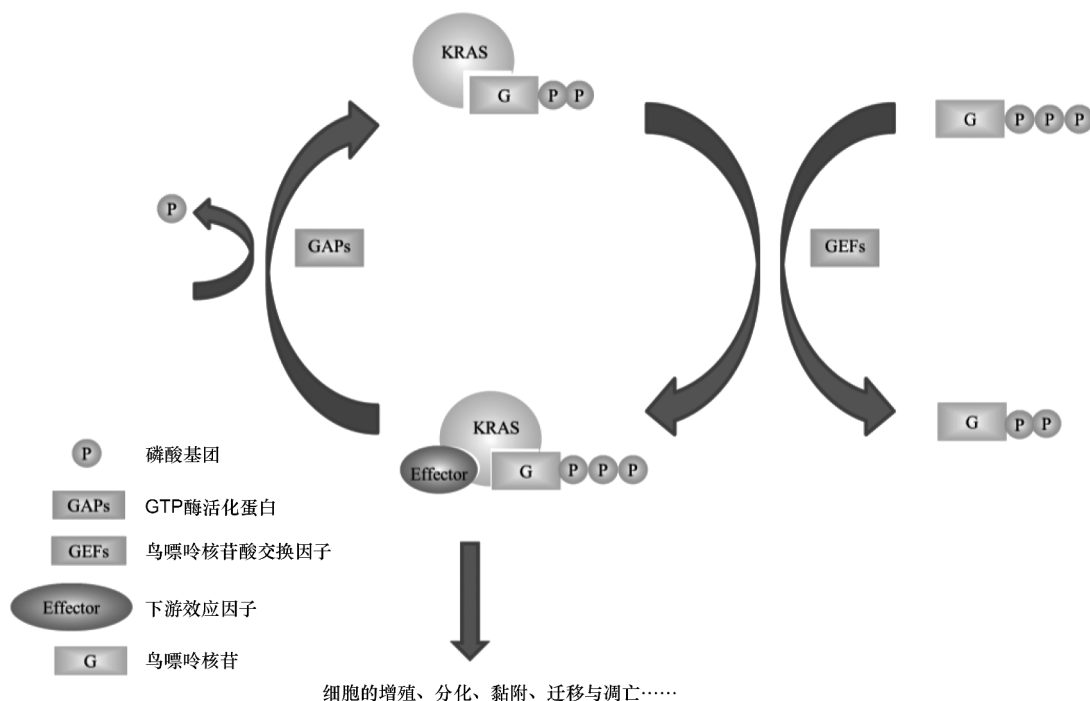


图 1 KRAS 蛋白在失活状态与激活状态间的循环

KRAS 蛋白在细胞内多条信号网络中扮演重要角色, 通过把上游信号传递到下游一系列效应蛋白

以调控细胞的生长、黏附、迁移、凋亡、增殖等功能。与 RAS 蛋白家族的其他成员一样, 参与调控的基本

的信号通路包括:RAS-RAF-MEK-ERK 通路与 RAS-PI3K-AKT-mTOR 通路等^[12]。

3 KRAS^{G12C}蛋白共价抑制剂的研究进展

3.1 KRAS^{G12C}蛋白共价抑制剂的研究背景与概况

2013年, Ostrem 等^[13]报道了针对 KRAS^{G12C}蛋白抑制剂的研究成果,他们发现一个含二硫键基团的苯硫醚类化合物,可与 KRAS^{G12C}-GDP 复合物上的半胱氨酸残基发生共价结合,并且该化合物处于一个之前从未发现的蛋白口袋中,之后证明该化合物通过诱导 switch-II 区域,在该区域产生了一个之前从未发现过的蛋白口袋 (switch-II P, 以下简称 S-IIP),通过进一步的研究发现,与 Cys12 共价结合并占据此口袋的化合物,显著抑制了 KRAS^{G12C}蛋白

的活性,这主要是由 2 种不同机制共同造成:① 结合了抑制剂的 KRAS^{G12C}蛋白对 GDP 的亲合性高于 GTP,使 KRAS^{G12C}-GDP 复合物大量积累,抑制了 KRAS^{G12C}蛋白对下游通路的激活。② 抑制剂不可逆的与 KRAS^{G12C}-GDP 复合物的结合,阻止了 GEFs 催化的核苷酸交换过程,进而阻止 KRAS^{G12C}-GTP 复合物的形成,抑制了 KRAS^{G12C}蛋白对下游通路的激活。所以针对 KRAS^{G12C}-GDP 复合物上的 S-IIP,开发小分子共价抑制剂靶向 KRAS^{G12C}蛋白的新时代正式开启。表 1 展示了截至 2022 年 9 月,已获批上市的和已进入临床研究阶段的靶向 KRAS^{G12C}蛋白的小分子共价抑制剂。

表 1 靶向 KRAS^{G12C}蛋白的小分子共价抑制剂临床研究进展

药物	原研公司	在研适应症	目前最高研发状态(全球)	临床试验号
sotorasib	Amgen	非小细胞肺癌	获批上市	—
adagrasib	Mirati	非小细胞肺癌	申请上市	—
JDQ443	Novartis	非小细胞肺癌	Ⅲ期临床试验	NCT05132075
GDC-6036	Genentech	非小细胞肺癌	I 期临床试验	NCT04449874
GFH925	劲方医药	非小细胞肺癌、结直肠癌	I 期临床试验	CTR20221975 CTR20221972
D-1553	益方生物	非小细胞肺癌、结直肠癌、晚期实体瘤或转移性实体瘤	I / II 期临床试验	NCT05383898 NCT04585035 NCT05379946 NCT05492045
JAB-21822	加思科	非小细胞肺癌、晚期实体瘤	I / II 期临床试验	CTR20220587 CTR20220492
JMKX001899	上海济煜	非小细胞肺癌	I / II 期临床试验	CTR20220611
YL-15293	上海瓔黎	晚期实体瘤	I / II 期临床试验	NCT05119933
D3S-001	德晟济医药	晚期实体瘤	I 期临床试验	NCT05410145
MK1084	MSD	晚期实体瘤	I 期临床试验	NCT05067283
GEC-255	健艾仕	晚期实体瘤	I 期临床试验	CTR20212486
BPI-421286	贝达药业	晚期实体瘤	I 期临床试验	NCT05315180 CTR20211809
GH-35	勤浩医药	晚期实体瘤	I 期临床试验	NCT05010694 CTR20211978
ZG19018	泽璟制药	晚期实体瘤	I / II 期临床试验	CTR20220296
LY3537982	礼来	晚期实体瘤	I 期临床试验	NCT04956640
BI-182391	BI	晚期实体瘤、转移性实体瘤	I 期临床试验	NCT04973163

4 小分子 KRAS^{G12C}蛋白共价抑制剂的结构

4.1 [6+6]稠合双环类

目前大部分靶向 KRAS^{G12C}蛋白并进入临床的共价抑制剂均来自这一类,所以该类型抑制剂的共

同特征是都具有[6+6]稠合双环骨架,如喹啉啉骨架、吡啶并嘧啶酮骨架、四氢吡啶并嘧啶骨架等。

4.1.1 喹啉啉类

4.1.1.1 ARS-1620 ARS-1620 作为一款较早出现

的 KRAS 抑制剂,由 Wellspring Biosciences 公司开发,结构式见图 2a。

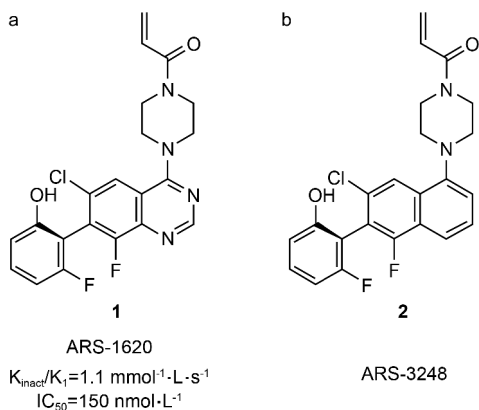


图 2 ARS-1620(a)与 ARS-3248(b)的化学结构式

通过共晶结合复合物(PDB:5V9U,见图3)发现 ARS-1620 上的嘧啶环上 N1 与 His95 形成氢键,丙烯酰胺上的羰基 O 通过水桥与 Lys16,Pro34 等形成氢键网络,由于苯环与喹唑啉母核存在轴手性,固定了化合物的构象,使得苯环上的羟基通过水桥与 Gln95, Asp69, Ser65, Arg68, Glu63 形成氢键网络。

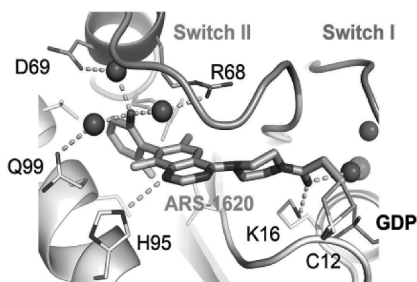


图 3 ARS-1620 与 KRAS^{G12C} 蛋白共晶结构^[14]

在体外生化与细胞数据上,ARS-1620 与 KRAS^{G12C} 蛋白的结合速率常数为 $1.1 \text{ mmol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{s}^{-1}$,对于携带 KRAS^{G12C} 突变蛋白的细胞(H-358, MIA-Paca2, LU65 等)生长达到完全的抑制平均半数有效浓度(IC_{50} , $150 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$)^[14],并且在小鼠体内表现为较好的口服生物利用度($F > 60\%$)和理想的血液稳定性($t_{1/2} = 3.5 \text{ h}$),而对于肿瘤组织异种移植小鼠,连续 3 周 qd 给药 $200 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 剂量组观察到显著的肿瘤消退,而对于非荷瘤小鼠,连续 3 周 qd 给药 $1000 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量组未观察到毒性反应,展现出 ARS-1620 对 KRAS 突变肿瘤出色的选择性与抗肿瘤活性^[14]。由 ARS-1620 进一步优化得到的

ARS-3248(JNJ-74699157,见图 2b),2019 年进入 I 期临床试验(NCT04006301),临床研究发现,由于 ARS-3248 具有剂量限制性的骨骼肌毒性,导致在最大耐受剂量水平下缺乏疗效从而终止开发^[15]。

ARS-1620 作为一款较早出现的 KRAS^{G12C} 蛋白共价抑制剂,虽止步于临床前研究阶段,但它从细胞与动物模型上证明,靶向 KRAS^{G12C} 蛋白的 S-IIP 是一种治疗携带 KRAS^{G12C} 突变蛋白患者的潜在疗法。之后开发的绝大部分[6+6]稠双环骨架类抑制剂是建立在 ARS-1620 的骨架结构上进行的,所以该类抑制剂与蛋白的结合模式都具有一定相似性。

4.1.1.2 LY3499446 LY3499446 是礼来(Lilly)公司开发的 KRAS^{G12C} 蛋白共价抑制剂,结构见图 4a,生化与细胞实验结果表明,LY3499446 抑制 H358 细胞的 ERK 蛋白磷酸化的 IC_{50} 为 $5.7 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$,对 H358 细胞抗增殖的最大半数有效浓度(GI_{50})为 $41 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。LY3499446 于 2019 年开启 I 期临床研究(NCT04165031),但由于毒性原因终止了该临床研究^[16],可以看出 LY3499446 与 ARS-1620 在结构上高度相似,再联系通过对 ARS-1620 结构优化得到的 ARS-3248 也是因为毒性原因停止进一步临床开发,这或许暗示与 ARS-1620 结构高度相似的抑制剂可能具有不利于进一步开发的临床毒性问题,所以 ARS-1620 的结构更适合作为 KRAS^{G12C} 共价抑制剂进一步优化的起点。

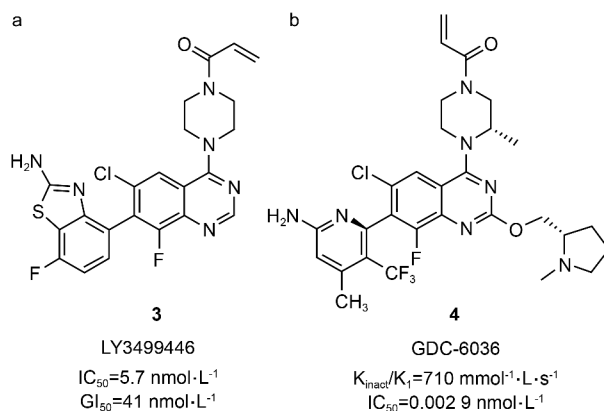


图 4 LY349944(a)与 GDC-6036(b)的化学结构式

4.1.1.3 GDC-6036 GDC-6036 是基因泰克(Genentech)公司开发的靶向 KRAS^{G12C} 蛋白的共价抑制剂(见图 4b),该化合物的设计可能是应用分子拼合的方法将 MRTX-849 的碱性侧链与 ARS-1620 的主体结构融合,同时对 ARS-1620 的氟苯酚结构进行生

物电子等排替换得到。根据 2022 年 4 月美国癌症研究协会 (AACR) 年会上披露的临床前数据显示, 对 KRAS^{G12C}-GDP 复合物的结合速率常数为 710 mmol⁻¹·L·s⁻¹, 抑制 KRAS^{G12C} 蛋白与 SOS1 结合的 IC₅₀ 为 0.002 9 nmol·L⁻¹, 而对人肺腺癌细胞半数效应浓度 (EC₅₀) 为 0.32 nmol·L⁻¹, 相对于非 KRAS^{G12C} 突变的细胞, 具有超过 16 000 倍以上的选择性。2022 年 8 月的世界肺癌大会 (WCLC) 上公布的 I 期临床数据 (NCT04449874) 显示, 对于 57 例接受 GDC-6036 单药治疗的非小细胞肺癌患者, 总体缓解率达 46%^[17], 目前 GDC-6036 在美国等国家正在进行多项 II/III 期临床研究。

4.1.2 吡啶并嘧啶酮类

sotorasib (研发代号: AMG-510) 是安进 (Amgen) 公司开发的靶向 KRAS^{G12C} 蛋白的共价抑制剂, 结构见图 5。生化实验与细胞实验结果表明, sotorasib 对 KRAS^{G12C}-GDP 复合物的结合常数为 9.9 mmol⁻¹·L·s⁻¹, 抑制 MIA Paca-2 细胞 ERK 蛋白磷酸化的 IC₅₀ 为 68 nmol·L⁻¹。并且, 对 MIA PaCa-2 细胞异种抑制小鼠在口服给药 ≥30 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 后可对肿瘤组织产生明显的消退作用^[18]。

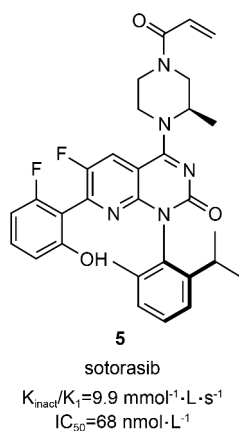


图 5 sotorasib 的化学结构式

II 期临床试验 (NCT03600883) 数据显示, 对于入组前曾接受过不止一种化疗或者免疫疗法后疾病进展的晚期非小细胞肺癌患者, 接受 960 mg·d⁻¹ 的 sotorasib 治疗, 其客观缓解率达到 37.1%, 疾病控制率达到 80.6%, 并且患者对 sotorasib 有较好的耐受性^[19]。sotorasib 于 2022 年 5 月经美国 FDA 批准上市, 成为首个也是目前唯一用于治疗既往接受过至少一种全身治疗的 KRAS^{G12C} 突变型局部晚期或转移

性非小细胞肺癌成人患者的药物。

4.1.3 四氢吡啶并嘧啶类

adagrasib (研发代号: MRTX849) 是 Mirati Therapeutics 公司开发的 KRAS^{G12C} 蛋白共价抑制剂, 结构见图 6。生化实验与细胞实验结果表明, 其与 KRAS^{G12C}-GDP 复合物的结合常数为 35 mmol⁻¹·L·s⁻¹, 抑制 H358 细胞 ERK 蛋白磷酸化的 IC₅₀ 为 14 nmol·L⁻¹, 相对于野生型 KRAS 细胞, 具有超过 1 000 倍以上的选择性, 另外, 在 MIA PaCa-2 细胞异种移植小鼠的 30 与 100 mg·kg⁻¹ 剂量组均能观察到明显的肿瘤消退作用^[20]。

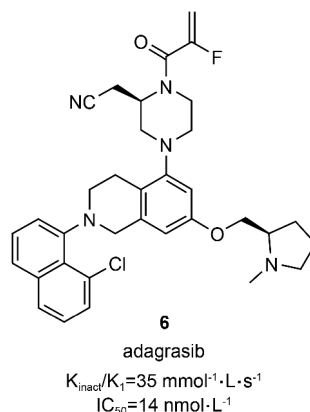


图 6 adagrasib 的化学结构式

一项关键的 II 期临床研究 (NCT03785249) 显示, 对于先前已接受过化疗与免疫治疗的 KRAS^{G12C} 突变的非小细胞肺癌患者, 每天接受 2 次 600 mg 的 adagrasib 口服治疗, 其客观缓解率达到 42.9%, 疾病控制率达到 79.5%, 并且展示出临床受试者对 adagrasib 具有良好的耐受性^[21]。2022 年 2 月美国 FDA 受理了 adagrasib 的新药上市申请, 用于治疗既往接受过至少一种全身治疗的 KRAS^{G12C} 突变型局部晚期或转移性非小细胞肺癌成人患者。

4.2 其他类型共价抑制剂

4.2.1 五元芳香类母核

JDQ443 是诺华 (Novartis) 公司研发的 KRAS^{G12C} 蛋白共价抑制剂^[22], 其简要的结构优化过程见图 7, 借助高通量质谱筛选技术以及之前公布的多种 KRAS^{G12C} 抑制剂的蛋白共晶物, 运用药物分子拼合原理, 以公开的化合物 7 吡唑结构作为骨架和公司内部化合物 8 上的苯基丙烯酰胺作为优势片段, 以合适的连接臂 (linker) 把两者相连得到化合物 9。通过计算机辅助筛选再结合实验验证得到化合物 10, 化合物 10 与 SII-P 口袋有一定互补性, 可自发形

成低能构象与进入 S-IIP 后的结合构象的相接近。化合物 **10** 对 KRAS^{G12C}-GDP 复合物显示较强的结合能力($K_{\text{inact}}/K_i = 0.1 \text{ mmol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{s}^{-1}$)。而为了提高共价弹头的反应选择性,需要降低其反应活性,故引

入螺环氮杂环丁结构来替代 *N*-苯基丙烯酰胺^[23], 得到了化合物 **11**, 进一步的结构优化提高了对 KRAS^{G12C} 蛋白的反应选择性与抑制活性,得到化合物 **12**(JDQ443)^[22]。

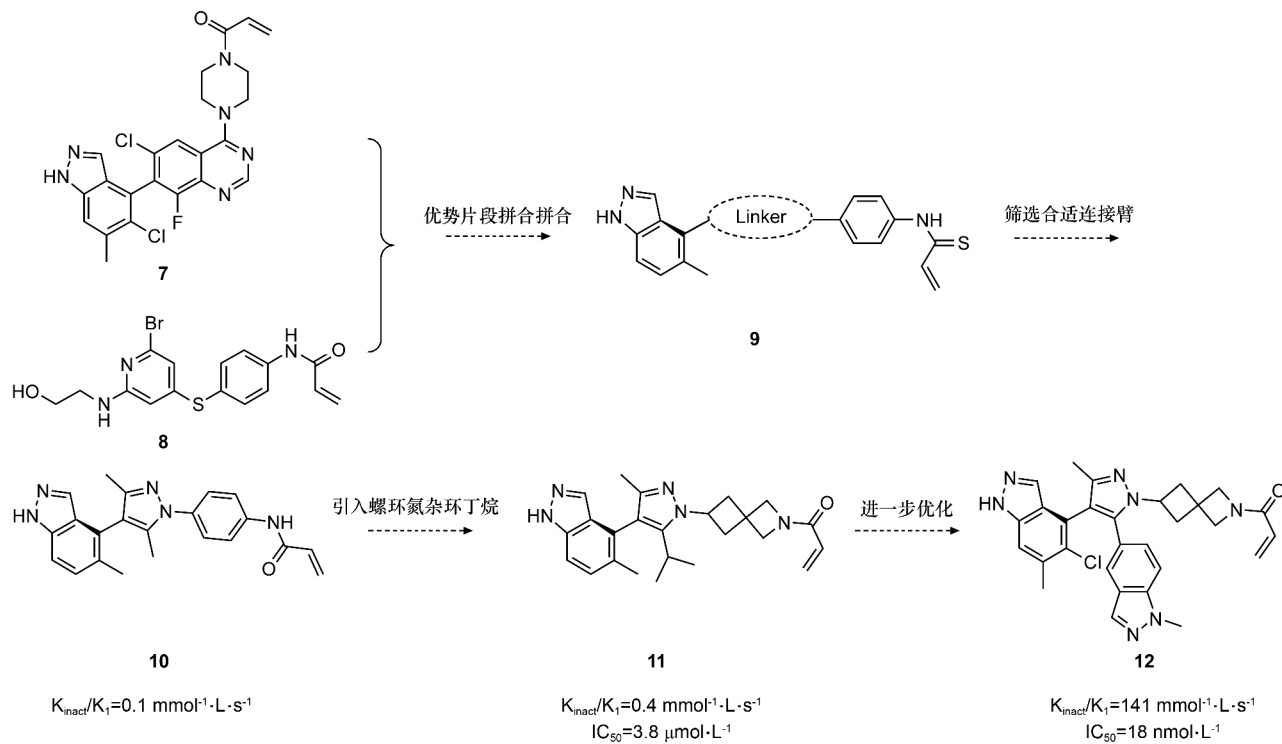


图7 JDQ443 结构优化过程

JDQ443 的共晶结构(PDB:7R0M, 见图8)表明,吡唑上的苯环以及氯原子、甲基填充了 SIIP 上由 Val103, Ile100, Met72 和 Gln99 组成的疏水区域,吡唑上的 2 个氮原子分别于侧链上的 Asp69 以主链上的 Ser65 形成氢键作用,刚性的螺环使得丙烯酰胺朝向半胱氨酸,而酰胺的羰基与蛋白侧链的 Lys16 形成氢键,并通过水桥与镁离子产生静电作用。而吡唑部分与主链上 Glu63 与 Tyr64 的酰胺键以及侧链的 Gln99 产生堆积作用。通过生化与细胞实验发现,JDQ443 对 KRAS^{G12C} 蛋白的结合速率常数为 $141 \text{ mmol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{s}^{-1}$, 对 KRAS^{G12C} 蛋白与 cRAF 结合的 IC_{50} 为 $12 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 对 ERK 蛋白磷酸化的 IC_{50} 是 $18 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 并对 H-358 细胞有很强的抗增殖活性($\text{GI}_{50} = 19 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$)^[22], 对携带 KRAS^{G12C/H95R} ($\text{GI}_{50} = 24 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$) 或 KRAS^{G12C/H95Q} ($\text{GI}_{50} = 284 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$) 双突变的 Ba/F3 细胞也产生较强的抗增殖活性,对肿瘤细胞异种移植小鼠的肿瘤不同程度的消退或对肿瘤生长产生抑制,考虑到 JDQ443 的作

用机制,研究发现通过与 TNO155 联用可以达到比单独使用 JDQ443 产生更好的肿瘤生长抑制能力。

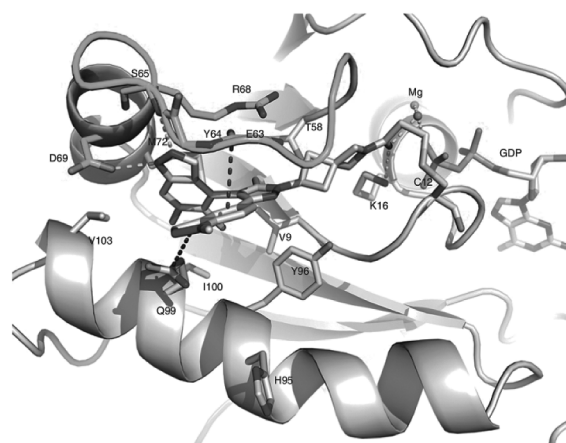


图8 JDQ443 与 KRAS^{G12C} 蛋白共晶结构^[22]

2022 年 AACR 年会上披露 JDQ443 的 I/II 期临床研究(NCT04699188) 结果发现,在不同给药剂

量组中,在接受 *bid*, 200 mg JDQ443 治疗的患者组中的客观缓解率为 57%, 并表现出可以接受的安全性与耐受性^[24], 目前接受推荐剂量 (200 mg, *bid*) 的单药治疗以及联合 TNO155 或替雷利珠单抗的临床研究仍在进行中。

4.2.2 稠合多环类母核

LY3537982 是礼来公司继 LY3499446 临床开发遭遇失败之后推出的新一代 KRAS^{G12C} 蛋白共价抑制剂^[25], 其结构见图 9, 根据公开数据显示, LY3537982 与 KRAS^{G12C}-GDP 复合物的结合常数为 $288 \text{ mmol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{s}^{-1}$, 并且相比 adagrasib 和 sotorasib 对 H358 细胞的 ERK 蛋白磷酸化抑制能力提高约 20 倍, IC_{50} 达到 $0.65 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 同时, LY3537982 对携带 KRAS^{G12C} 突变的 H358 细胞的生长抑制的 IC_{50} 为 $1.16 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 相对于非 KRAS^{G12C} 突变细胞的生长抑制具有超过 10^4 倍的选择性, 将 LY3537982 以 $3 \sim 30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, *qd* 或 *bid* 单药给药于人源肿瘤组织异种移植小鼠模型后, 可观察到肿瘤从生长抑制到完全消退等一系列抗肿瘤活性^[26]。LY3537982 已于 2021 年开始 I 期临床试验 (NCT04956640)。

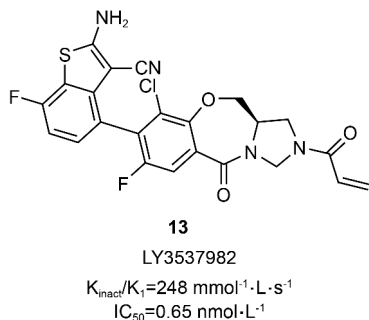


图 9 LY3537982 的化学结构式

5 结语

从 KRAS^{G12C} 蛋白共价抑制剂的发展时间来看, 抑制剂的骨架从最初单环结构演变为双环稠合结构, 并进一步演变为多元环稠合骨架或其衍生结构类型甚至全新母核形式, 随着靶向抑制 KRAS^{G12C} 蛋白的成功, 对于靶向 G12C 之外的 KRAS 热点突变体的药物开发也成为未来 KRAS 蛋白抑制剂的发展方向之一, 比如靶向 KRAS^{G12D} 突变蛋白的 MRTX1133, BI-KRASG12D1-3, RMC-9805 都显示出在肿瘤移植模型上的抑制活性^[27], 由于 KRAS 其他热点突变体中半胱氨酸的缺失, 所以相比于共价抑制剂, 非共价抑制剂在这方面可能具有更好的开发前景, 但因为

通过可逆非共价结合 KRAS 其他热点突变体蛋白的结合亲和力, 至少要不小于共价抑制剂通过不可逆共价结合 KRAS^{G12C} 蛋白的结合亲和力, 才可能发挥对 KRAS 其他热点突变体的蛋白的抑制作用, 所以对研发 KRAS 其他热点突变体的非共价抑制剂提出了更大的挑战。

由于肿瘤的异质性, 特异性高的 KRAS^{G12C} 蛋白共价抑制剂总是不可避免地出现肿瘤临床获得性耐药^[28]。所以, 开发靶向所有 KRAS 突变蛋白的小分子抑制剂 (Pan-KRAS 抑制剂) 和降解剂, 不仅是未来 KRAS 蛋白抑制剂的另一种发展方向, 还可以克服部分患者通过 KRAS^{G12C} 共价抑制剂治疗而产生的获得性耐药, 例如基于诱导降解蛋白机制 (PRO-TAC 技术与分子胶技术) 实现靶向降解所有 KRAS 突变亚型蛋白的小分子药物^[29]、基于蛋白-蛋白相互作用靶向 KRAS 所有突变亚型的 KRAS 蛋白抑制剂^[30-31] 等, 但这类泛 KRAS 抑制剂或降解剂可能面临因野生型 (K) RAS 抑制或降解, 从而引发的安全性问题应值得关注。另外, 开发 KRAS 上下游靶点的多靶抑制剂, 或 KRAS^{G12C} 蛋白共价抑制剂与 KRAS 通路上下游蛋白抑制剂联用从整体上控制肿瘤发生发展, 也可以延缓获得性耐药的发生^[32]。除小分子药物外, 基因疗法^[33]、免疫疗法^[34] 等新兴疗法也为联用治疗提供了重要补充, 所以, 如何找到一个以最小毒性产生较长疗效的药物组合, 也是有效应对耐药性问题的关键之一。相信在未来, KRAS^{G12C} 蛋白共价抑制剂会与其他针对 KRAS 突变蛋白的疗法一道发挥重要的临床价值, 造福更多患者。

[参 考 文 献]

- [1] MOORE AR, ROSENBERG SC, MCCORMICK F, et al. RAS-targeted therapies; is the undruggable drugged? [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(8): 533-552.
- [2] ZHAO MH, WU AW. Targeting KRAS G12C mutations in colorectal cancer [J]. *Gastroenterol Rep (Oxf)*, 2022, 11: goac083.
- [3] NUEVO-TAPIOLES C, PHILIPS MR. The role of KRAS splice variants in cancer biology [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 1033348.
- [4] WANG H, CHI LL, YU FQ, et al. Annual review of KRAS inhibitors in 2022 [J]. *Eur J Med Chem*, 2023, 249: 115124.
- [5] CHEN K, ZHANG YL, QIAN L, et al. Emerging strategies to target RAS signaling in human cancer therapy [J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 116.
- [6] NING WJ, YANG Z, KOCHER GJ, et al. A breakthrough brought about by targeting KRAS G12C: nonconformity is punished [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(2): 390.
- [7] CIARDIELLO D, MAIORANO BA, MARTINELLI E. Targeting KRAS^{G12C} in colorectal cancer: the beginning of a new era [J]. *ESMO Open*, 2023, 8(1): 100745.
- [8] O'BRYAN JP. Pharmacological targeting of RAS: recent success

- with direct inhibitors [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 139: 503 – 511.
- [9] PRIOR IA, LEWIS PD, MATTOS C. A comprehensive survey of Ras mutations in cancer[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(10): 2457 – 2467.
- [10] KWAN AK, PIAZZA GA, KEETON AB, *et al.* The path to the clinic: a comprehensive review on direct KRAS^{G12C} inhibitors [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 27.
- [11] XU W, ZHUO XL, LIU L, *et al.* Current status and outlook of medical treatment for KRAS-mutated non-small cell lung cancer [J]. *Chin J Oncol*, 2023, 45(2): 111 – 116.
- [12] DONG Q, YANG B, HAN JG, *et al.* A novel hydrogen sulfide-releasing donor, HA-ADT, suppresses the growth of human breast cancer cells through inhibiting the PI3K/AKT/mTOR and Ras/Raf/MEK/ERK signaling pathways[J]. *Cancer Lett*, 2019, 455: 60 – 72.
- [13] OSTREM JM, PETERS U, SOS ML, *et al.* K-Ras(G¹²C) inhibitors allosterically control GTP affinity and effector interactions [J]. *Nature*, 2013, 503(7477): 548 – 551.
- [14] JANES MR, ZHANG JC, LI LS, *et al.* Targeting KRAS mutant cancers with a covalent G¹²C-specific inhibitor[J]. *Cell*, 2018, 172(3): 578 – 589. e17.
- [15] WANG J, MARTIN-ROMANO P, CASSIER P, *et al.* Phase I study of JNJ-74699157 in patients with advanced solid tumors harboring the KRAS G¹²C mutation [J]. *Oncologist*, 2022, 27(7): 536 – e553.
- [16] ERLANSON DA, WEBSTER KR. Targeting mutant KRAS[J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2021, 62: 101 – 108.
- [17] SACHER A, PATEL MR, MILLER WH, *et al.* OA03.04 Phase Ia study to evaluate GDC-6036 monotherapy in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) with KRAS G¹²C mutation[J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17(9suppl): S8 – S9.
- [18] LANMAN BA, ALLEN JR, ALLEN JG, *et al.* Discovery of a covalent inhibitor of KRAS G12C (AMG 510) for the treatment of solid tumors[J]. *J Med Chem*, 2020, 63(1): 52 – 65.
- [19] SKOULIDIS F, LI BT, DY GK, *et al.* Sotorasib for lung cancers with KRAS p. G¹²C mutation [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(25): 2371 – 2381.
- [20] FELL JB, FISCHER JP, BAER BR, *et al.* Identification of the clinical development candidate MRTX849, a covalent KRAS^{G12C} inhibitor for the treatment of cancer[J]. *J Med Chem*, 2020, 63(13): 6679 – 6693.
- [21] JÄNNE PA, RIELY GJ, GADGEEL SM, *et al.* Adagrasib in non-small-cell lung cancer harboring a KRAS^{G12C} mutation [J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(2): 120 – 131.
- [22] WEISS A, LORTHOIS E, BARYS L, *et al.* Discovery, preclinical characterization, and early clinical activity of JDQ443, a structurally novel, potent, and selective covalent oral inhibitor of KRAS G12C[J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(6): 1500 – 1517.
- [23] CEE VJ, VOLAK LP, CHEN YP, *et al.* Systematic study of the glutathione (GSH) reactivity of N-arylacrylamides: 1. effects of aryl substitution [J]. *J Med Chem*, 2015, 58(23): 9171 – 9178.
- [24] TAN DS, SHIMIZU T, SOLOMON B, *et al.* Abstract CT033: KontRAsT-01: a phase Ib/II, dose-escalation study of JDQ443 in patients (pts) with advanced, KRAS G¹²C-mutated solid tumors [J]. *Cancer Res*, 2022, 82(12_Supplement): CT033.
- [25] 杨宁, 李鹏运, 郑志兵. KRAS 小分子抑制剂的研究与应用进展[J]. *临床药物治疗杂志*, 2022, 20(3): 13 – 21.
- [26] PENG SB, SI C, ZHANG YY, *et al.* Abstract 1259: Preclinical characterization of LY3537982, a novel, highly selective and potent KRAS-G¹²C inhibitor[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(13_Supplement): 1259.
- [27] HOFMANN MH, GERLACH D, MISALE S, *et al.* Expanding the reach of precision oncology by drugging all KRAS mutants [J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(4): 924 – 937.
- [28] REITA D, PABST L, PENCREACH E, *et al.* Direct targeting KRAS mutation in non-small cell lung cancer: focus on resistance [J]. *Cancers*, 2022, 14(5): 1321.
- [29] BOND MJ, CHU L, NALAWANSHA DA, *et al.* Targeted degradation of oncogenic KRAS G12C by VHL-recruiting PROTACs [J]. *ACS Cent Sci*, 2020, 6(8): 1367 – 1375.
- [30] SUN Q, BURKE JP, PHAN J, *et al.* Discovery of small molecules that bind to K-Ras and inhibit Sos-mediated activation [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2012, 51(25): 6140 – 6143.
- [31] WELSCH ME, KAPLAN A, CHAMBERS JM, *et al.* Multivalent small-molecule pan-RAS inhibitors [J]. *Cell*, 2017, 168(5): 878 – 889. e29.
- [32] XIE YY, CAO Z, WONG EW, *et al.* COP1/DET1/ETS axis regulates ERK transcriptome and sensitivity to MAPK inhibitors [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(4): 1442 – 1457.
- [33] GENCER A, BAYSAL I, NEMUTLU E, *et al.* Efficacy of siRNA-loaded nanoparticles in the treatment of K-RAS mutant lung cancer *in vitro* [J]. *J Microencapsul*, 2022, 39(3): 261 – 275.
- [34] PUNEKAR SR, VELCHETI V, NEEL BG, *et al.* The Current state of the art and future trends in RAS-targeted cancer therapies [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(10): 637 – 655.

编辑:蒋欣欣/接受日期:2022-09-22