

KRAS^{G12D} 抑制剂 MRTX1133 研究进展

郑 立^{1,2}, 李 欣^{1,2}, 龙慧玲², 邵 婷^{2*}

1. 中国科学院大学, 中国科学院分子细胞科学卓越创新中心, 上海 200031

2. 中国科学院分子细胞科学卓越创新中心国家模式与特色实验细胞资源库, 上海 200031

摘要: Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因 (KRAS) 是最常见的癌基因之一, 广泛存在于多种类型肿瘤中。由于细胞内三磷酸鸟苷 (GTP) 浓度较高, 且 KRAS 蛋白缺乏“药理口袋”, 早期 KRAS 被认定为“不可成药”靶点。2021 年, 首个 KRAS^{G12C} 抑制剂 Sotorasib 获批上市, 用于治疗携带 G12C 突变的非小细胞肺癌患者。KRAS^{G12D} 是 KRAS 家族中最常见的突变亚型, 同年, 针对该突变的首个抑制剂 MRTX1133 成功开发, 目前已在肿瘤细胞体外模型及肿瘤异种移植模型中展现出显著的抗肿瘤活性。此外, 单一药物治疗易引发耐药问题, MRTX1133 的机制研究也证实了这一现象。总结 MRTX1133 在各类肿瘤中的最新机制研究进展及耐药相关问题, 提出后续研究者可通过筛选关键耐药基因、开展联合治疗以缓解耐药, 为小分子靶向药物研发及临床治疗策略优化提供新的思路。

关键词: Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因 (KRAS); MRTX1133; 耐药; 抑制剂; 联合治疗

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2026)02-0725-08

DOI:10.7501/j.issn.1674-6376.2026.02.031

Research progress of KRAS^{G12D} inhibitor MRTX113

ZHENG Li^{1,2}, LI Xin^{1,2}, LONG Huiling², SHAO Ting²

1. Center for Excellence in Molecular Cell Science, Chinese Academy of Sciences, University of Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China

2. National Collection of Authenticated Cell Cultures, Center for Excellence in Molecular Cell Science, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China

Abstract: Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog (KRAS) is one of the most common oncogenes, occurring in a variety of tumor types. Due to the high intracellular concentration of GTP and the lack of “druggable pocket” in KRAS protein, KRAS was historically considered an “undruggable” target. In 2021, the first KRAS^{G12C} inhibitor, Sotorasib, was approved for the treatment of patients with G12C mutated non-small cell lung cancer. KRAS^{G12D} is the most common KRAS mutation. In 2021, the first KRAS^{G12D} inhibitor, MRTX1133, was well developed and has demonstrated significant antitumor efficacy in both *in vitro* tumor cell models and xenograft tumor models. Additionally, as monotherapy frequently leads to drug resistance, similar challenges have been observed in mechanistic studies of MRTX1133. This review summarizes the latest mechanistic research and resistance mechanisms of MRTX1133 across various tumor types. Researchers are identifying key resistance genes and developing combination therapies to overcome drug resistance, thereby providing novel strategies for the development and clinical treatment of small molecule drugs.

Key words: Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog (KRAS); MRTX1133; drug resistance; inhibitor; combination therapy

大鼠肉瘤 (Ras) 基因家族是癌症中最常见的突变基因家族之一, 其编码的三磷酸鸟苷 (GTP) 酶可作为分子开关, 通过调控 GTP 与二磷酸鸟苷 (GDP) 之间的相互转换, 启动下游级联反应, 进而

调控细胞生长、增殖等关键生命活动。Ras 基因家族主要分为 3 个亚型, 即神经母细胞瘤大鼠肉瘤病毒癌基因同源物 (NRAS)、Harvey 大鼠肉瘤病毒癌基因 (HRAS) 和 Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因

收稿日期: 2025-09-22

基金项目: 科技部国家科技资源共享服务平台, 中国科学院战略生物资源技术支撑体系专项 (CZBZX-1), 中国科学院生物遗传资源库能力提升运行实施方案 (E429A401X1T06)

作者简介: 郑 立, 男, 硕士研究生, 研究方向为细胞资源的研发与利用。E-mail: zhengli2023@sibcb.ac.cn

*通信作者: 邵 婷, 女, 博士, 研究方向为细胞资源的研发与利用。E-mail: shaoting@sibcb.ac.cn

(*KRAS*)^[1]。在 *Ras* 基因突变相关肿瘤中, *KRAS* 突变占比极高, 是调控细胞生长、增殖与分化的核心基因, 其可编码 *KRAS4A* 和 *KRAS4B* 两种蛋白亚型, 其中 *KRAS4B* 的表达量占比超 90%, 因此常规所指的 *KRAS* 蛋白即 *KRAS4B*^[2]。

然而, *KRAS* 蛋白的特殊结构导致其靶向药物开发长期面临困境。目前, 已成功开发出 5 种 *KRAS^{G12C}* 抑制剂; 而 *KRAS^{G12D}* 作为 *KRAS* 基因家族中最常见的突变亚型, 首个针对该突变的抑制剂 MRTX1133 于 2021 年问世。本文系统总结 MRTX1133 在多种肿瘤类型中的研究进展, 深入探讨其耐药机制及潜在解决方案, 旨在为后续 *KRAS^{G12D}* 靶向药物的研发及临床耐药问题的破解提供参考。

1 *KRAS* 及靶点药物研发现状

KRAS 作为 *Ras* 基因家族的重要成员, 于 1982 年被首次鉴定为与人类肿瘤密切相关的癌基因。该基因定位于 12 号染色体短臂区, 编码一类具有 GTP 酶活性的膜结合蛋白。这类蛋白可将细胞膜生长因子受体与细胞内信号通路及转录因子偶联衔接, 在细胞的多种生命活动中充当分子开关, 进而调控细胞的生长与增殖过程^[3]。

KRAS 信号受上游生长因子结合受体酪氨酸激酶 (RTKs) 控制, 处于激活状态时, 活化的 RTKs 使生长因子受体结合蛋白 2 (GRB2) 和蛋白酪氨酸磷酸酶 2 (SHP2) 磷酸化, 进而激活鸟嘌呤核苷酸交换因子 1 (SOS1), SOS1 活化 *KRAS* 蛋白, *KRAS* 可进一步激活丝裂原活化蛋白激酶 (RAF)、丝裂原活化蛋白丝裂原活化蛋白激酶 (MEK)、胞外信号调节激酶 (ERK)、磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K)、蛋白激酶 B (Akt) 和雷帕霉素机械靶蛋白 (mTOR) 等下游信号通路, 广泛参与细胞增殖、分化、迁移及凋亡等关键生命进程 (图 1)。一旦 *KRAS* 基因发生突变, 会持续性异常激活下游信号通路, 致使细胞增殖失控, 最终推动肿瘤的发生与转移^[4]。

KRAS 是一类在多种实体瘤中频发突变的致癌基因, 现有研究表明其在胰腺癌中的突变率为 86.3%, 在结直肠癌中为 41.4%, 在肺腺癌中为 35.3%^[4-5] (图 2)。在等位基因水平上, *KRAS* 的突变以单核苷酸替换为主, 且突变热点集中于第 12、13、61 和 146 位密码子; 这 4 类密码子突变在所有癌症 *KRAS* 突变事件中的占比分别为 72.2%、9.8%、14.8% 和 3.2%^[6]。尤为突出的是, 第 12 位密码子的

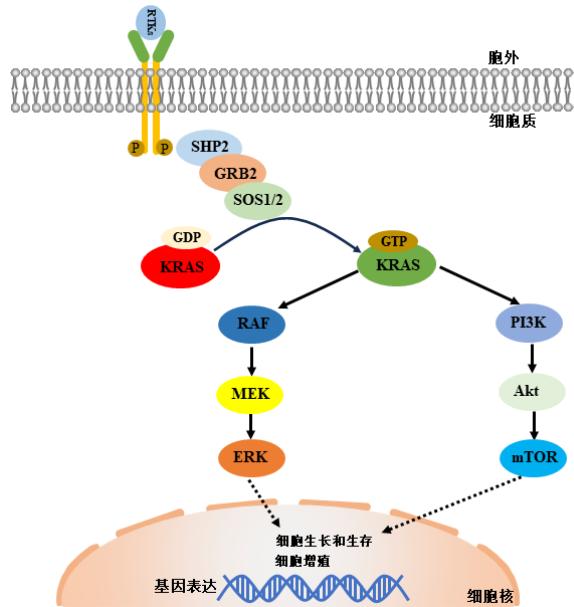


图 1 *KRAS* 信号通路图

Fig. 1 *KRAS* signaling pathway

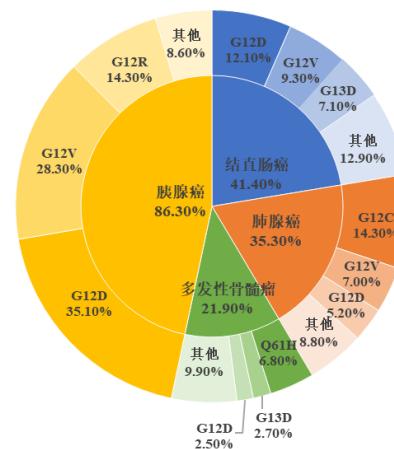


图 2 *KRAS* 在不同癌症中的突变频率

Fig. 2 Mutation frequency of *KRAS* in different cancers

G12D 突变是上述突变亚型中最常见的类型, 其在不同癌种的 *KRAS* 突变病例中占比为 20%~50%^[7]。

自 1982 年 *KRAS* 致癌基因被发现后, *KRAS* 突变长期被领域内认为是“不可成药”的癌症靶点^[8]。其核心原因主要有两方面: 一是 *KRAS* 蛋白与 GTP 的结合亲和力达 pmol·L⁻¹ 级, 而细胞内 GTP 浓度高达 0.5 μmol·L⁻¹, 外源性蛋白激酶抑制剂难以与之形成有效竞争; 二是 *KRAS* 蛋白结构中缺乏较深的疏水袋或药理学可行的小分子结合口袋^[9]。尽管如此, 在 *KRAS* 基因发现后的 40 余年里, 针对该靶点的药物研发始终备受关注。

2013 年, Ostrem 和 Shokat 及其团队取得开创性突破, 发现可与 *KRAS* 突变体半胱氨酸残基不可

逆结合的小分子化合物^[10]。此类化合物可在效应器结合的 Switch II 区域诱导形成新口袋，破坏 Ras 蛋白与 GTP 的异常结合，进而阻断下游通路的异常激活，这一发现为 KRAS 靶向治疗奠定了基础。2021 年 5 月，美国 FDA 首次批准 KRAS 选择性抑制剂 Sotorasib，用于治疗 KRAS 突变阳性的局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者^[11]；2022 年 12 月，FDA 又加速批准 Adagrasib，用于治疗携带 KRAS 突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌成年患者^[12]。

$KRAS^{G12D}$ 是最常见的 KRAS 突变亚型，与 $KRAS^{G12C}$ 存在关键结构差异：其 Switch II 结合口袋近端缺少可反应的残基，无法通过共价修饰实现靶向结合，因此需探索全新研发思路以获得高亲和力、高特异性抑制剂^[13]。2021 年，Allen 及其研发团队基于广泛的结构导向活性优化策略，成功开发出首个非共价、强效且具有选择性的 KRAS 抑制剂 MRTX1133^[14]。该抑制剂可直接结合 Switch II 口袋，

破坏 KRAS 与 GTP 的结合过程，从而抑制 KRAS 下游通路的激活。

2 MRTX1133

MRTX1133 是一种炔烃类 $KRAS^{G12D}$ 抑制剂，其核心作用机制为与 $KRAS^{G12D}$ 蛋白的 Switch II 位点结合，通过阻止 SOS1 催化的核苷酸交换过程，抑制 KRAS-GTP-RAF 复合物形成，最终实现对 KRAS 下游通路激活的阻断^[14]。据文献报道，MRTX1133（图 3-a）可与 KRAS 蛋白、GTP 形成不可水解的复合物（图 3-b）；其与 $KRAS^{G12D}$ -GDP 的解离常数为 $0.2 \text{ pmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，而与 KRAS 野生型-GDP 的解离常数为 $140 \text{ pmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，据此计算 MRTX1133 对 $KRAS^{G12D}$ -GDP 选择性较 KRAS 野生型提高约 700 倍^[13-14]。细胞水平实验进一步验证了其选择性特异性：在 $KRAS^{G12D}$ 突变细胞系 AGS 中，MRTX1133 的半数抑制浓度（ IC_{50} ）值仅为 $6 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ；而在 KRAS 野生型细胞系 MKN1 中，其 IC_{50} 值大于 $3000 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

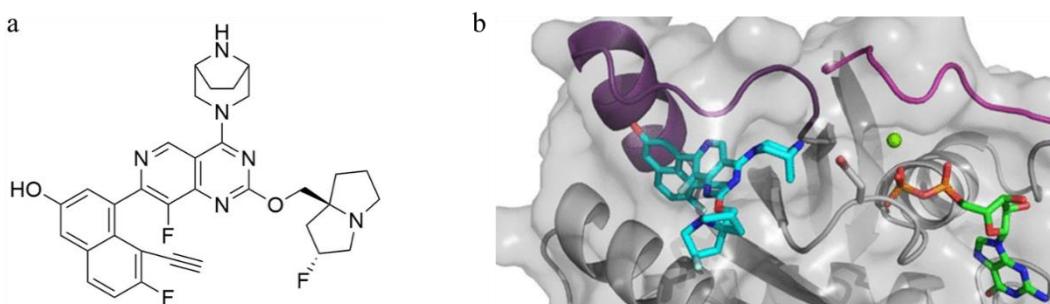


图 3 MRTX1133 化学结构 (a) 与 $KRAS^{G12D}$ /MRTX1133/GTP 晶体复合结构 (b)^[14]

Fig. 3 Chemical structure of MRTX1133 (a) and crystal structure of the $KRAS^{G12D}$ /MRTX1133/GTP ternary complex (b)^[14]

MRTX1133 对 KRAS 下游关键信号通路具有浓度相关性抑制作用。结果显示，采用 MRTX1133 处理 $KRAS^{G12D}$ 突变细胞系 HPAC 和 GP2D 3 h 后，下游信号通路分子蛋白激酶 R 样内质网激酶 (pERK)、磷酸化 S6 蛋白 (pS6)、磷酸化 EIF4E 结合蛋白 1 (p4EBP1) 及双特异性磷酸酶 4/6DUSP4/6 的表达均呈现浓度相关性下调^[13]。

体内实验同样证实了其靶向抗肿瘤活性：以 $KRAS^{G12D}$ 突变细胞系 Panc04.03 构建异种肿瘤移植小鼠模型，ip MRTX1133 ($30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)，在第 2 次给药后的 1、12 h 时蛋白质免疫印迹检测到 pERK 信号分别受到 62% 和 74% 的抑制；当给药剂量为 10、 $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时，观测到肿瘤体积分别减少 62% 和 73%。与之相比，在 KRAS 野生型细胞系 MKN1 构建的小鼠肿瘤模型中，未观察到 MRTX1133 显著的抗肿瘤活性^[14]。

药动学研究表明，大鼠 iv $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 后，MRTX1133 可广泛分布于肾脏、肝脏、脾脏、肺部、心脏、胰腺及肠道等主要器官，其药物半衰期为 13.78 h ，药时曲线下面积 (AUC) 为 $349.36 \text{ h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ，达峰浓度 (C_{\max}) 为 $1064.07 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ，药物清除率为 $88.93 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ ^[15]。需注意的是，MRTX1133 口服的生物利用度较低，iv 和 ig 给药后检测其药动学参数显示其口服的生物利用度仅为 2.92%。低生物利用度可能由多重因素导致，因此其口服配方的开发仍需进一步深入研究^[16]。

3 MRTX1133 治疗相关疾病最新进展

3.1 MRTX1133 调节 KRAS 下游及相关反馈通路

为明确 MRTX1133 对 KRAS 相关通路的调控作用，研究者构建了 $KRAS^{G12D}$ 突变细胞系体外模型与肿瘤异种移植小鼠体内模型，经 MRTX1133 处理后进行 RNA 测序分析。结果显示，差异表达基因显

著富集于 KRAS signaling UP、KRAS signaling DOWN、髓细胞增生原癌基因蛋白 (MYC) 靶点、转录因子 (E2F) 靶点、雷帕霉素靶蛋白复合体 1 (mTORC1) 及 DNA 合成后期/有丝分裂期 (G₂/M) 检查点通路。具体而言, MRTX1133 可下调 KRAS 下游丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 通路中 *DUSP4*、*DUSP6*、ETS 变异转录因子 4 (*ETV4*)、Sprouty RTK 信号拮抗剂 4 (*SPRY4*) 及普列克底物蛋白同源物样结构域家族 A 成员 1 (*PHLDA1*) 基因的表达; 同时调控凋亡相关基因表达模式, 使促凋亡基因 *BCL2* 结合组件 3 (*BBC3*)、*BCL2* 样蛋白 11 (*BCL2L11*) 及 *Bcl2* 修饰因子 (*BMF*) 表达上调, 而促生存基因含杆状病毒 IAP 重复序列蛋白 5 (*BIRC5*)、髓样细胞白血病 1 蛋白 (*MCL1*) 及 B 细胞淋巴瘤/白血病 2 样蛋白 1 (*BCL2L1*) 表达下调^[13]。

为进一步探究 MRTX1133 作用过程中的关键基因调控机制, 研究者构建了靶向 KRAS 通路及癌症相关基因的单向导 RNA (sgRNA) 文库。MRTX1133 处理后, 靶向 *MYC*、*KRAS*、核糖体蛋白 S6 (*RPS6*)、表皮生长因子受体 (*EGFR*) 及蛋白酪氨酸磷酸酶非受体 11 型 (*PTPN11*) 基因的 sgRNA 显著耗竭, 提示这些基因所在的信号通路是 MRTX1133 的核心作用靶点。此外, 体内模型结果显示, 靶向肿瘤蛋白 p53 (*TP53*)、视网膜母细胞瘤基因 (*RBI*) 及 Kelch 样 ECH 关联蛋白 1 (*KEAP1*) 的 sgRNA 在 MRTX1133 处理的肿瘤组织中特异性富集, 表明这些基因为癌症发生发展的关键基因, 其缺失可能赋予肿瘤细胞对 MRTX1133 的耐药性^[13]。

3.2 MRTX1133 治疗癌症的研究进展

3.2.1 胰腺导管腺癌

胰腺导管腺癌是一种具有高度侵袭性和致命性的恶性肿瘤, 位列美国癌症相关死亡原因的第 3 位。该肿瘤的分子特征显著, 约 90% 的患者会出现 *KRAS* 基因突变, 其中 *KRAS*^{G12D} 突变亚型占比达 40%^[17]。研究证实^[18], *KRAS* 基因突变可通过重塑肿瘤免疫微环境、重编程胰腺成纤维细胞功能, 以及激活炎症相关基因表达并抑制组织修复过程多重途径调控肿瘤进展。

肿瘤微环境状态直接影响肿瘤治疗效果, 研究证实, 经 MRTX1133 处理的肿瘤模型中, 成纤维细胞比例升高、自然杀伤 (NK) 细胞比例降低, 同时初始分化抗原簇 4 阳性 (CD4⁺) T 细胞和效应分化抗原簇 8 阳性 (CD8⁺) T 细胞比例显著升高^[19]。进一步研究表明, CD8⁺ T 细胞功能对 MRTX1133 的

疗效至关重要——当 CD8⁺ T 细胞耗竭时, MRTX1133 的治疗效果会明显减弱; 而将 MRTX1133 与免疫检查点抑制剂 [细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (CTLA-4) 单抗或程序性死亡受体 1 (PD-1) 单抗] 联合使用时, 小鼠模型中 CD8⁺ T 细胞的肿瘤浸润水平显著提升, 且肿瘤体积消退更为明显, 这直接证实了 CD8⁺ T 细胞在 MRTX1133 介导的肿瘤消退过程中不可或缺^[19]。

机制探究发现, MRTX1133 处理可上调肿瘤细胞中肿瘤坏死因子受体超家族成员 6 (*Fas*) 基因的表达, 同时增加表达 *Fas* 配体 (*FasL*) 基因的 CD8⁺ T 细胞比例^[19]。这一现象在 *KRAS*^{G12C} 抑制剂 Adagrasib 的相关研究中也得到验证, 其机制为 CD8⁺ T 细胞表面的 *FasL* 与肿瘤细胞表面的 *Fas* 结合, 进而诱导肿瘤细胞凋亡^[20]。其他研究亦佐证, T 细胞介导的免疫反应有助于 MRTX1133 实现更深度的肿瘤消退及持续性疾病缓解^[21]。

需要注意的是, 不同小鼠模型及肿瘤进展阶段会影响 MRTX1133 的治疗效果, 导致实验结果存在差异^[19]。这一发现具有普遍参考价值, 在其他药物的研究中, 可通过构建不同疾病阶段的肿瘤模型, 系统探究药物在疾病进展不同时期的治疗效果。综上, 在胰腺癌治疗中, 免疫细胞可参与 MRTX1133 的疗效调控, 通过 T 细胞介导的 *Fas/FasL* 凋亡途径特异性杀伤肿瘤细胞, 从而增强治疗效果。该机制的阐明不仅为后续新型药物的开发提供了理论基础, 也为其他药物的分子机制研究提供了新的研究思路。

3.2.2 结直肠癌

结直肠癌是一种具有高度异质性和侵袭性的肠道恶性肿瘤, 位列癌症相关死亡原因的第 2 位, 其 5 年生存率不足 20%。在结直肠癌患者中, 约 44% 会发生 *KRAS* 基因突变, 其中 G12D 突变亚型占比达 12%^[22-23]。

MRTX1133 对结直肠癌具有一定治疗活性, 但受结直肠癌高度异质性及突变特性的影响, 其抗肿瘤效果不及在胰腺癌中的表现。研究显示, MRTX1133 处理结直肠癌 *KRAS*^{G12D} 突变细胞系时, IC_{50} 值为 3~31 nmol·L⁻¹, 且对 *KRAS* 野生型细胞系无显著影响, 证实了其对 *KRAS*^{G12D} 突变的特异性^[22]。

为探究相关作用机制, 研究者构建 sgRNA 文库并转导至 LS 174T 细胞中, 结果发现治疗组中靶向 *EGFR*、Polo 样激酶 1 (*PLK1*)、极光激酶 A

(AURKA) 及磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸 3-激酶催化亚基 α (PIK3CA) 的 sgRNA 显著耗尽。其中, *PLK1*、*AURKA* 和 *PIK3CA* 是 *KRAS*^{G12C} 抑制剂 ARS1620 治疗中赋予细胞耐药性的关键基因, 而 EGFR 作为 RAS 鸟苷酸水解酶的上游调节分子, 在结直肠癌进展过程中发挥重要作用^[22]。

值得注意的是, *KRAS*^{G12D} 突变结直肠癌易对靶向治疗产生逃逸, 因此需从多维度探究其分子机制以优化肿瘤治疗策略^[24]。已有研究证实, *KRAS* 突变的特异性依赖于组织微环境, 不同组织来源的 *KRAS* 突变肿瘤会呈现不同的 *KRAS* 分子表型及细胞表型, 这种组织特异性会直接影响药物治疗效果, 导致同一种抑制剂在不同组织来源肿瘤中的临床疗效存在差异^[6]。例如, *KRAS*^{G12C} 抑制剂 Sotorasib 在非小细胞肺癌治疗中疗效显著, 但用于结直肠癌患者治疗时效果欠佳^[25]。在结直肠癌模型中还观察到, MRTX1133 处理会诱导 EGFR 表达上调, 这一现象会限制 MRTX1133 的治疗效果, 可能是肿瘤逃逸 *KRAS* 抑制剂靶向治疗的重要机制。而联合使用 EGFR 抑制剂可增强 MRTX1133 的治疗效果, 该机制的阐明为后续解决结直肠癌中 MRTX1133 耐药问题提供了新的研究思路。

3.2.3 肺癌 肺癌是 2022 年全球范围内癌症发病与死亡的主要诱因, 其发病率和死亡率分别高达

12.4% 和 18.7%^[26]。在肺癌的病理分型中, 非小细胞肺癌占比达 85%, 而肺腺癌又是非小细胞肺癌中最常见的亚型。进一步研究发现, 33% 的肺腺癌患者存在 *KRAS* 基因突变, 其中以 *KRAS*^{G12C} 突变型最为常见, *KRAS*^{G12D} 突变型次之^[27]。MRTX1133 对肺腺癌具有明确的治疗作用, 该药物在 *KRAS*^{G12D} 突变型肺腺癌细胞系及异体移植小鼠模型中均展现出显著疗效。具体而言, 经 MRTX1133 处理的 *KRAS*^{G12D} 突变型肺腺癌细胞系, 其 *KRAS* 下游通路中 ERK 与 Akt 的磷酸化水平明显降低, 细胞凋亡水平随之上升^[28]; 在小鼠模型实验中, 经 MRTX1133 治疗 12 d 后, 肿瘤体积出现显著消退, 且给药过程未对小鼠体质量产生不良影响。此外, 肿瘤微环境中的促肿瘤成分表达水平显著下调, 但相关 T 细胞亚群数量并未增加, 这与 MRTX1133 在胰腺癌治疗中可诱导效应 T 细胞群体扩增的作用特点存在明显差异^[28]。

目前, 已有 5 种 *KRAS*^{G12C} 抑制剂应用于临床治疗并取得良好效果。而 MRTX1133 作为首款针对 *KRAS*^{G12D} 突变的抑制剂, 在肺腺癌治疗中表现出的显著疗效, 有望为肺腺癌的临床治疗研究提供全新的候选药物。

MRTX1133 治疗癌症的作用机制研究总结见表 1。

表 1 MRTX1133 治疗癌症的作用机制

Table 1 Mechanism of action of MRTX1133 in treating cancer

癌症类型	抗肿瘤机制	参考文献
胰腺癌	CD8 ⁺ T 细胞比例增加、 <i>Fas</i> 基因上调	19
结直肠癌	<i>EGFR</i> 、 <i>PLK1</i> 、 <i>AURKA</i> 和 <i>PIK3CA</i> 基因上调	22
肺腺癌	ERK 和 Akt 磷酸化降低、细胞凋亡增加、肿瘤微环境中的促肿瘤成分下调	28

4 KRAS 抑制剂的耐药性及联合治疗策略

单一 *KRAS* 抑制剂的肿瘤治疗效果尚不理想。肿瘤细胞的可塑性与遗传不稳定性, 使其易对单药靶向治疗产生耐药性, *KRAS* 靶向治疗亦不例外^[29-30]。研究显示, 在接受 Sotorasib 治疗的 43 例患者中, 27 例 (63%) 检测到突变, 涵盖多种基因扩增 [(*KRAS*、间质上皮转化因子 (*MET*)、RPTOR 非依赖性 mTOR 复合物 2 伴侣蛋白 (*RICTOR*)、*MYC*、成纤维细胞生长因子受体 2 (*FGFR2*)]、点突变 [*KRAS*、B-Raf 原癌基因 (*BRAF*)、*NRAS*、磷酸酶和张力蛋白同源物 (*PTEN*)、异柠檬酸脱氢酶 1 (*IDH1*)、异柠檬酸

脱氢酶 2 (*IDH2*)、*TP53*、*EGFR*、*KEAPI*、神经纤维瘤蛋白 1 (*NF1*)、 β -连环蛋白 (*CTNNB1*)] 及基因缺失 [(*PTEN*、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子 2A (*CDKN2A*)、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子 2B (*CDKN2B*)]。后续基于患者来源异种移植模型及细胞系的研究证实, *KRAS*^{G12V}、*KRAS*^{G13D}、*NRAS*^{Q61K}、*NRAS*^{G13R}、*MRAS*^{Q71R} 或 *BRAF*^{G596} 等突变可赋予肿瘤细胞对 *KRAS*^{G12C} 抑制剂的耐药性^[31]。

尽管 MRTX1133 尚未进入临床应用, 但其耐药相关研究已发现类似现象。研究者通过特异性诱变文库慢病毒转导表达 *KRAS*^{G12D} 的 Ba/F3 细胞, 筛

选获得 8 个高度耐药的次级突变株 (V9E、V9W、V9Q、G13P、T58Y、R68G、Y96W、Q99L)，这些突变株的 IC_{50} 值显著升高，且磷酸化蛋白 p-Akt、p-ERK、p-S6 呈现不同程度的抗性表型，表明此类次级突变可介导对 MRTX1133 的耐药性^[32]。综上，单一 KRAS 抑制剂靶向治疗可诱发 RAS 通路内其他基因的突变，进而激活旁路信号通路，最终导致耐药性产生^[33]。

肿瘤细胞具有高度异质性与突变潜能，KRAS 抑制剂耐药性的频发是临床治疗失败的主要原因之一。因此，筛选耐药关键基因并构建联合治疗方案，成为缓解或预防耐药问题的重要策略^[34]。目前，针对 MRTX1133 在胰腺癌、结直肠癌及肺腺癌治疗中的耐药问题，相关机制探索与联合治疗研究已取得阶段性进展。

在胰腺癌研究中，*KRAS*^{G12D} 耐药小鼠模型中上皮间质转化 (EMT) 相关基因、细胞周期调控基因、*MYC* 活性相关基因及 *EGFR* 基因均显著上调。将吉西他滨+紫杉醇或 *EGFR* 抑制剂阿法替尼与 MRTX1133 联合应用后，治疗超过 50 d 仍可维持稳定的肿瘤生长抑制效应，不仅显著延长肿瘤生长抑制时间、抑制肿瘤复发，还能有效改善肿瘤转移情况^[5]。此外，铁死亡相关研究显示，胰腺癌中微粒体谷胱甘肽 S-转移酶 1 (*MGST1*) 基因的高表达可赋予细胞对 MRTX1133 的耐药性；而转录因子 4/β-连环蛋白 (TCF4/β-catenin) 复合物抑制剂 Toxoflavin 与 MRTX1133 联合治疗，可恢复耐药细胞的药物敏感性并显著降低细胞存活率。裸鼠成瘤实验证实，

与 MRTX1133 单药组相比，联合治疗组肿瘤体积减少 70% 以上^[33]。此类联合抑制剂克服耐药的策略，为其他 KRAS 抑制剂耐药问题的缓解及机制研究提供了新方向。

结直肠癌的耐药机制探究中，同样发现 RAS-GTP 酶上游调节分子 *EGFR* 基因的上调现象。将 *EGFR* 抑制剂西妥昔单抗或吉非替尼与 MRTX1133 联合治疗，可有效恢复细胞对 MRTX1133 的敏感性，使细胞 IC_{50} 值从 $1 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 降至 $0.01 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ；异种移植小鼠模型实验亦显示，联合治疗组小鼠的存活期显著延长^[22]。

肺腺癌的耐药性则与细胞状态密切相关：肺腺癌主要起源于肺泡II型上皮细胞，该细胞具有肺泡干细胞特性，可通过自我更新替代肺泡I型上皮细胞；*KRAS* 突变会抑制肺泡分化进程，而 MRTX1133 可促进细胞向肺泡I型上皮细胞分化，且肺泡I型上皮细胞可介导对 KRAS 抑制剂的耐药性。通过白喉毒素消融肿瘤组织中的肺泡I型上皮细胞，可显著增强 MRTX1133 的治疗效果，使小鼠肿瘤体积减少 66% 以上，并有效缓解肿瘤复发^[35]。此外，*SOS1* 作为 *KRAS* 的上游调节因子，其抑制剂 BI-3406 单药应用即具有抗肿瘤增殖活性；在肺腺癌中，BI-3406 与 MRTX1133 联合使用可产生协同抗肿瘤效应，使肿瘤生长体积减少 50% 以上，从而缓解耐药问题^[28]。

综上，结合表 1 所示耐药机制可知，KRAS 抑制剂与靶向 RAS 通路上游或下游通路基因的药物联合使用，是增强 KRAS 抑制剂疗效、克服临床单药治疗耐药性的有效策略，联合用药策略见表 2。

表 2 MRTX1133 联合治疗策略
Table 2 Combination therapy strategy of MRTX1133

癌症类型	耐药过程变化基因	联合治疗药物	参考文献
胰腺癌	<i>Fas</i> 、 <i>ZEB1</i> 、 <i>CDK6</i> 、 <i>MYC</i> 、 <i>EGFR</i> 、 <i>MGST1</i>	免疫检查点抑制剂 CTLA-4 单抗、PD-1 单抗、吉西他滨、紫杉醇、阿法替尼、Toxoflavin	5, 19, 33
结直肠癌	<i>EGFR</i>	西妥昔单抗、吉非替尼	22
肺腺癌	<i>SOS1</i>	白喉毒素、BI-3406	28

5 结语与展望

在不同的组织癌症中，*KRAS* 突变的等位基因分布不均匀。其中，*KRAS*^{G12R} 突变在胰腺癌中频率高，结直肠癌中有独特的 G13D 和 A146T 突变，肺腺癌富集 G12C 突变^[6]。在不同的组织环境中，*KRAS* 的突变形式会形成不同的分子和细胞表型，这也是同一种 KRAS 抑制剂在不同组织类型的肿

瘤的临床试验效果差异的原因之一。MRTX1133 在不同组织中均会下调下游 MAPK 和 Akt 信号通路，但是对其他通路的效应有所不同。例如，MRTX1133 在胰腺癌中会促进效应 T 细胞亚群增加，促进杀伤肿瘤细胞，而在肺腺癌中没有此效果。不同组织耐药机制中主导的基因不同，胰腺癌中为 *EGFR*、EMT、细胞周期和 *MYC* 活性相关基因，结

直肠癌为 *EGFR* 基因, 肺腺癌中为 *SOS1* 基因, 这揭示 *KRAS* 癌症发展的组织特异性。为了更加精准地治疗癌症, 了解不同抑制剂在不同癌症类型的信号通路至关重要。

肿瘤细胞具有高度异质性和突变性, 受到胁迫极易发生突变, 产生免疫逃逸, 前文中可以看到耐药模型通过旁路激活等方式赋予对 MRTX1133 的耐药性, 使用相关抑制剂联合治疗方能缓解耐药问题。未来的任何单一药物治疗的策略都不能一劳永逸。随着癌症的发展, 肿瘤发生突变会赋予患者耐药, 需要开发其他疗法组合治疗, 强效和持久的治疗癌症。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Choucair K, Imtiaz H, Uddin M H, et al. Targeting *KRAS* mutations: Orchestrating cancer evolution and therapeutic challenges [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1): 385.
- [2] Yang C, Li H X, Gan H, et al. *KRAS4B* oncogenic mutants promote non-small cell lung cancer progression via the interaction of deubiquitinase USP25 with RNF31 [J]. *Dev Cell*, 2025, 60(12): 1768-1783.e5.
- [3] Drosten M, Barbacid M. Targeting the MAPK pathway in *KRAS*-driven tumors [J]. *Cancer Cell*, 2020, 37(4): 543-550.
- [4] Simanshu D K, Nissley D V, McCormick F. RAS proteins and their regulators in human disease [J]. *Cell*, 2017, 170(1): 17-33.
- [5] Dilly J, Hoffman M T, Abbassi L, et al. Mechanisms of resistance to oncogenic *KRAS* inhibition in pancreatic cancer [J]. *Cancer Discov*, 2024, 14(11): 2135-2161.
- [6] Cook J H, Melloni G E M, Gulhan D C, et al. The origins and genetic interactions of *KRAS* mutations are allele- and tissue-specific [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 1808.
- [7] Zeissig M N, Ashwood L M, Kondrashova O, et al. Next batter up! Targeting cancers with *KRAS*-G12D mutations [J]. *Trends Cancer*, 2023, 9(11): 955-967.
- [8] Moore A R, Rosenberg S C, McCormick F, et al. *RAS*-targeted therapies: Is the undruggable drugged [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(8): 533-552.
- [9] Stephen A G, Esposito D, Bagni R K, et al. Dragging ras back in the ring [J]. *Cancer Cell*, 2014, 25(3): 272-281.
- [10] Ostrem J M, Peters U, Sos M L, et al. K-Ras(G12C) inhibitors allosterically control GTP affinity and effector interactions [J]. *Nature*, 2013, 503(7477): 548-551.
- [11] Canon J, Rex K, Saiki A Y, et al. The clinical *KRAS*(G12C) inhibitor AMG 510 drives anti-tumour immunity [J]. *Nature*, 2019, 575(7781): 217-223.
- [12] Dhillon S. Adagrasib: First approval [J]. *Drugs*, 2023, 83(3): 275-285.
- [13] Hallin J, Bowcut V, Calinisan A, et al. Anti-tumor efficacy of a potent and selective non-covalent *KRAS*(G12D) inhibitor [J]. *Nat Med*, 2022, 28(10): 2171-2182.
- [14] Wang X L, Allen S, Blake J F, et al. Identification of MRTX1133, a noncovalent, potent, and selective *KRAS*(G12D) inhibitor [J]. *J Med Chem*, 2022, 65(4): 3123-3133.
- [15] Zhou L P, Yang Y Y, Chen B Z, et al. The design and synthesis of selective and potent selenium-containing *KRAS*G12D inhibitors [J]. *Eur J Med Chem*, 2025, 298: 118004.
- [16] Lu W, Zeng R, Pan M, et al. Pharmacokinetics, bioavailability, and tissue distribution of MRTX1133 in rats using UHPLC-MS/MS [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1509319.
- [17] Raphael B J, Hruban R H, Aguirre A J, et al. Integrated genomic characterization of pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Cancer Cell*, 2017, 32(2): 185-203.
- [18] Velez-Delgado A, Donahue K L, Brown K L, et al. Extrinsic *KRAS* signaling shapes the pancreatic microenvironment through fibroblast reprogramming [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2022, 13(6): 1673-1699.
- [19] Mahadevan K K, McAndrews K M, LeBleu V S, et al. *KRAS*(G12D) inhibition reprograms the microenvironment of early and advanced pancreatic cancer to promote *FAS*-mediated killing by CD8⁺ T cells [J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(9): 1606-1620.e8.
- [20] Kemp S B, Cheng N, Markosyan N, et al. Efficacy of a small-molecule inhibitor of *Kras*G12D in immunocompetent models of pancreatic cancer [J]. *Cancer Discov*, 2023, 13(2): 298-311.
- [21] Yeh C, Park W, Yaeger R. *KRAS*(G12D) inhibition in pancreatic cancer: *Fas* expression facilitates immune clearance [J]. *Dev Cell*, 2023, 58(17): 1515-1516.
- [22] Feng J J, Hu Z W, Xia X T, et al. Feedback activation of EGFR/wild-type RAS signaling axis limits *KRAS*(G12D) inhibitor efficacy in *KRAS*(G12D)-mutated colorectal cancer [J]. *Oncogene*, 2023, 42(20): 1620-1633.
- [23] Yaeger R, Chatila W K, Lipsyc M D, et al. Clinical sequencing defines the genomic landscape of metastatic colorectal cancer [J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(1): 125-136.e3.

- [24] Biller L H, Schrag D. Diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer: A review [J]. *JAMA*, 2021, 325(7): 669-685.
- [25] Skoulidis F, Li B T, Dy G K, et al. Sotorasib for lung cancers with *KRAS* p.G12C mutation [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(25): 2371-2381.
- [26] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263.
- [27] Collisson E A, Taylor B S, Campbell J D, et al. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma [J]. *Nature*, 2014, 511(7511): 543-550.
- [28] Baltanás F C, Kramer-Drauberg M, García-Navas R, et al. SOS1 inhibitor BI-3406 shows *in vivo* antitumor activity akin to genetic ablation and synergizes with a KRAS(G12D) inhibitor in KRAS LUAD [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2025, 122(11): e2422943122.
- [29] Jänne P A, Riely G J, Gadgeel S M, et al. Adagrasib in non-small-cell lung cancer harboring a *KRAS*(G12C) mutation [J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(2): 120-131.
- [30] Isermann T, Sers C, Der C J, et al. KRAS inhibitors: Resistance drivers and combinatorial strategies [J]. *Trends Cancer*, 2025, 11(2): 91-116.
- [31] Zhao Y L, Murciano-Goroff Y R, Xue J Y, et al. Diverse alterations associated with resistance to KRAS(G12C) inhibition [J]. *Nature*, 2021, 599(7886): 679-683.
- [32] Choi J, Shin J Y, Kim T K, et al. Site-specific mutagenesis screening in *KRAS*(G12D) mutant library to uncover resistance mechanisms to KRAS(G12D) inhibitors [J]. *Cancer Lett*, 2024, 591: 216904.
- [33] Xu C G, Lin W H, Zhang Q, et al. *MGST1* facilitates novel KRAS(G12D) inhibitor resistance in *KRAS*(G12D)-mutated pancreatic ductal adenocarcinoma by inhibiting ferroptosis [J]. *Mol Med*, 2024, 30(1): 199.
- [34] Cannataro V L, Gaffney S G, Stender C, et al. Heterogeneity and mutation in *KRAS* and associated oncogenes: Evaluating the potential for the evolution of resistance to targeting of *KRAS* G12C [J]. *Oncogene*, 2018, 37(18): 2444-2455.
- [35] Li Z X, Zhuang X Q, Pan C H, et al. Alveolar differentiation drives resistance to KRAS inhibition in lung adenocarcinoma [J]. *Cancer Discov*, 2024, 14(2): 308-325.

[责任编辑 孙英杰]