

靶向 KRAS G12 突变的恶性肿瘤治疗药物临床开发进展

郭明鑫¹, 余梦瑶¹, 房文通², 邵幼姿^{1*}

1. 江苏大学附属宜兴医院 药学部, 江苏 宜兴 214200

2. 江苏省人民医院 药学部, 江苏 南京 212000

摘要: 克里斯汀鼠肉瘤病毒基因 (KRAS) 突变是胰腺癌、结直肠癌和非小细胞肺癌等多种实体肿瘤的主要驱动因素。由于 KRAS 的复杂结构和缺乏明确的药物结合口袋, 传统的 KRAS 靶向治疗一直被认为“难以成药”, 这给研究和临床应用带来了巨大挑战。近期, 针对 KRAS G12C 和 G12D 突变的多种小分子抑制剂已成功进入临床试验, 并表现出良好的疗效和耐受性。就 KRAS 的调控和信号传导, 主要总结靶向 KRAS G12 抑制剂的临床试验进展, 以期为抑制剂的发展提供有益参考。尽管靶向 KRAS 的研究面临诸多挑战, 但其在恶性肿瘤治疗中的巨大潜力使人充满期待, 有望为患者提供新的治疗选择。未来的研究将进一步深入探讨 KRAS 突变的分子机制及其与肿瘤间的相互作用, 以期开发更精准有效的治疗药物。

关键词: RAS; KRAS; KRAS 抑制剂; 实体肿瘤; 临床试验

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2025)09-2711-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.09.030

Current development of malignant tumor therapeutics targeting KRAS G12 mutation

GUO Mingxin¹, YU Mengyao¹, FANG Wentong², SHAO Youzi¹

1. Department of Pharmacy, the Affiliated Yixing Hospital of Jiangsu University, Yixing 214200, China

2. Department of Pharmacy, Jiangsu Province Hospital, Nanjing 210000, China

Abstract: Kirsten rat sarcoma viral oncogene (KRAS) mutations are a major driver of a variety of solid tumors, including pancreatic cancer, colorectal cancer, and non-small cell lung cancer. Due to the complex structure of KRAS and the lack of a clear drug-binding pocket, traditional KRAS-targeted therapy has always been considered “difficult to make drugs”, which brings great challenges to research and clinical applications. Recently, small molecule inhibitors targeting KRAS G12C and G12D mutations have successfully entered clinical trials and have shown good efficacy and tolerability. This article summarizes the development and clinical trial progress of targeted KRAS G12 inhibitors on the regulation and signal transduction of KRAS, in order to provide useful reference for the development of inhibitors. Although the research of targeting KRAS faces many challenges, its huge potential in the treatment of malignant tumors is full of expectations, and it is expected to provide patients with new treatment options in the future. Future research will further explore the molecular mechanism of KRAS mutation and its interaction with tumors, with a view to developing more accurate and effective therapeutic drugs.

Key words: RAS; KRAS; KRAS inhibitors; solid tumors; clinical trial

大鼠肉瘤病毒癌基因 (RAS) 是人体的原癌基因, 包括克里斯汀鼠肉瘤病毒癌基因 (KRAS)、神经母细胞瘤 RAS 病毒癌基因同源物 (NRAS) 和 Harvey RAS 癌基因同源物 (HRAS) 3 种类型。据统计, 全球约 30% 的癌症病例与 RAS 基因突变有关, 其中 KRAS 突变导致的癌症占有 RAS 突变的

85%, KRAS 突变在胰腺癌、结直肠癌 (CRC)、非小细胞肺癌 (NSCLC) 等中普遍存在^[1]。常见的 KRAS 突变位点包括 G12 (83%)、G13 (14%)、Q61 (2%), 主要突变类型有 G12D (33%)、G12V (23%)、G12C (11%) 和 G13D (12%)^[2]。KRAS 基因编码的蛋白是相对分子质量为 21 000 的

收稿日期: 2025-03-02

作者简介: 郭明鑫, 男, 硕士研究生, 研究方向为肿瘤药理学。E-mail: guomingxin94@126.com

*通信作者: 邵幼姿, 女, 副主任药师, 研究方向为临床药理学。E-mail: staff1065@yxph.com

GTPase 膜结合蛋白, 由 188 个氨基酸组成, 结构包括 N 端的 G 结构域和 C 端的高变区域。根据 RNA 剪接的选择性, KRAS 基因分为 KRAS4A 和 KRAS4B 2 种不同种型, 后者是主要的剪接变体, 并且在组织中表达更显著^[3]。

研究发现, KRAS 作为细胞内信号通路下游区的信号传导蛋白, 能结合三磷酸鸟苷 (GTP) /二磷酸鸟苷 (GDP)。当 KRAS 传递信号时, 即与 GTP 分子结合进入激活状态 (KRAS-GTP); 当 GTP 转化为 GDP 时, KRAS 便会进入失活状态 (KRAS-GDP), 停止信号传递^[4]。如果 KRAS 基因发生突变, 那么其编码的 KRAS 蛋白将会处在“开启”状态, 使细胞不受控制地增殖生长, 并激活下游信号通路, 如丝裂原激活的蛋白激酶 (MAPK)、磷脂酰肌醇-3-激酶 (PI3K) 和 RAS 样蛋白-鸟嘌呤核苷酸交换因子 (RAL-GEF) 等多条与细胞生存、增殖及细胞因子释放相关的重要通路, 促进肿瘤细胞的增殖和迁移^[5]。KRAS 突变体长期被认为是一个“不可成药”的靶点, 其功能界面平坦且缺乏用于配体相互作用的明确口袋, 导致临床上缺乏针对性的靶向药物。2013 年发表于 Nature 的研究在 KRAS G12C 突变蛋白的 Switch-II 区域发现了新的变构位点, 针对 KRAS 突变小分子抑制剂的研究才真正取得显著进展^[6]。本文归纳 KRAS 信号调控机制, 总结靶向 KRAS G12 抑制剂研发与临床试验进展, 为其抑制剂的发展提供有益参考。

1 KRAS 的调控和信号传导

KRAS 基因致癌性点突变已被证实广泛存在于多种人类恶性肿瘤中, 其致癌效应呈现显著的细胞类型及组织特异性差异。这些基因变异在肿瘤发生发展过程中发挥关键驱动作用, 但其生物学效应具有显著的情境依赖性, 在不同微环境中可诱导差异化的表型输出^[7]。临床流行病学数据显示, 该基因突变在胰腺癌 (90%)、CRC (30%~50%) 和 NSCLC (15%~20%) 呈现最高检出率; 其异常活化现象亦广泛存在于子宫内膜癌、宫颈癌、膀胱癌、肝细胞癌、急性髓系白血病及乳腺癌等多种实体瘤与血液肿瘤中^[8]。

KRAS 突变具有显著的生化异质性, 其拓扑特征差异直接影响内在 GTP 酶活性水平、效应分子结合特异性及促转移潜能。特别是发生于密码子 12 的热点区域的氨基酸置换突变, 削弱 KRAS 的固有 GTP 水解能力^[9]。KRAS 蛋白通常在静息状态下与

处于非活性状态的 GDP 结合, GTP 酶活性将 GTP 水解为 GDP。当细胞受到刺激时, KRAS-GDP 复合物在 GEF 存在下对 GDP 具有较低的亲和力, GDP 被交换为 GTP。这些突变导致 KRAS 持续处于“激活”状态, 无法正常水解 GTP, 从而持续激活下游信号通路, 促进细胞异常增殖^[3]。

1.1 KRAS 上游调控因子

生长因子受体结合蛋白 2 (GRB2) 含有 SH2 和 SH3 结构域。其中 SH3 结构域可以与表皮生长因子受体 (EGFR) 中 Son of sevenless 1 蛋白 (SOS1) 结合形成 GRB2-SOS1 复合物。该复合物一旦被激活, 将促进 GTP 与 KRAS 的结合, 从而将其转换为活性状态^[10]。Ral 鸟嘌呤核苷酸交换因子 1 (RAL-GRF1) 通过 Ca^{2+} 结合的钙调蛋白特异性激活 KRAS 蛋白。RAS-GRF1 也可介导蛋白酪氨酸激酶磷酸化, 通过趋化因子/cAMP 产生激活 KRAS 的信号通路^[11]。Src 同源磷酸酶 2 (SHP2) 是一种蛋白质酪氨酸磷酸酶。SHP2 具有双重作用, 一方面, 通过募集 GRB2-SOS1 复合物来介导 GDP/GTP 的交换, 另一方面, 作为底物去磷酸化酶, 促进 KRAS 活化^[12]。

1.2 KRAS 下游调控信号通路

KRAS 基因常发生突变, 最常见的突变位点位于第 12 位的氨基酸。EGFR、快加速纤维肉瘤激酶 (RAF)、丝裂原活化蛋白激酶激酶 (MEK)、PI3K 和蛋白激酶 (Akt) 是涉及 KRAS 信号传导的主要靶点^[13]。在肿瘤细胞中, 这些靶点都会被肿瘤激活, 见图 1。

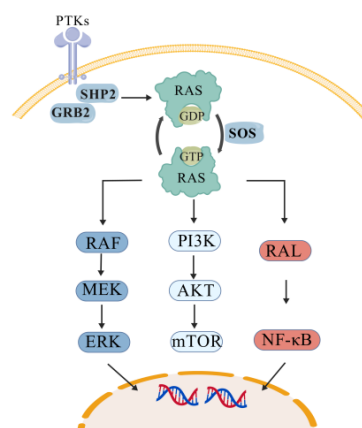


图 1 KRAS 信号通路的示意图

Fig. 1 Schematic diagram of KRAS signaling pathway

RAF/MEK/细胞外信号调节激酶 (ERK) 途径是 KRAS 下游信号传导的经典通路, 其中活化的 KRAS 与 RAF 结合, 促进其被其他蛋白激酶磷酸

化。进一步导致 MEK、ERK1 和 ERK2、其他核转录因子和下游效应物的活化，最终调节细胞的生长、迁移和凋亡等^[14]。PI3K/Akt 信号通路已被证明对于细胞增殖、代谢、代谢物转运等的稳态活性是至关重要的。KRAS-GTP 通过与 PI3K 的 p110 亚基结合来激活信号通路。活化的 PI3K 介导 Akt 在 Ser473 处的磷酸化。Akt 可直接进入细胞核进一步调节雷帕霉素靶蛋白等下游信号转导^[15]。RAL-GEF 蛋白也是 KRAS 下游效应物。RAL-GEF 蛋白作为 KRAS 信号通路下游关键效应分子，其生物学功能受到广泛关注。该蛋白家族主要包含 Ral 鸟嘌呤核苷酸解离刺激因子、RalGDS 样蛋白、RalGDS 样蛋白 2 和 RalGDS 样蛋白 3，这些成员通过调控 RAL 的 GDP/GTP 交换循环，在细胞骨架重构、黏附调控、迁移运动以及胞吞作用等多个重要生理过程中发挥关键调控作用^[16]。致癌性 KRAS 的异常激活可通过上述信号通路扰乱关键

细胞过程的动态平衡，构成肿瘤生长与存活的核心病理机制。

2 靶向 KRAS G12 的抑制剂的临床试验

共价抑制剂研究的目的是寻找和开发能够共价修饰致癌 KRAS 蛋白的分子，从而使其在癌细胞中失活或消失。通过使用基于定点片段的二硫键耦联方法，可以对含有低亲和力二硫键的片段进行测试，进而靶向蛋白质中的半胱氨酸（Cys）残基。在 RAS 的 β -折叠与 A-2 和 A-3 螺旋之间的开关区域 Switch-II，被认为是 RAS-GDP 依赖状态，是唯一存在结合口袋。

KRAS G12C 突变是指第 12 位的甘氨酸（Gly）被 Cys 替代。Cys 的巯基（-SH）具有较强的亲核性，因此，靶向 KRAS G12C 的抑制剂主要通过引入亲电“弹头”，与 Cys 的-SH 发生 Michael addition 反应，形成共价结合，从而实现不可逆的抑制作用^[17]。靶向 KRAS G12 的抑制剂临床研究现状见表 1。

表 1 靶向 KRAS G12 的抑制剂临床试验现状
Table 1 Current status of clinical trials of targeted KRAS G12 inhibitors

药物/化合物	肿瘤类型	试验期	临床研究	批准号
Sotorasib (AMG 510)	晚期实体瘤	I期	剂量递增研究，评估安全性、耐受性和药理活性	NCT05480865
	NSCLC	I期	Aurora A 抑制剂 VIC-1911 单药治疗和联合 Sotorasib 治疗局部晚期或转移 KRAS G12C 突变型 NSCLC 的 Ia/b 期研究	NCT05374538
	晚期实体瘤	I/II期	Sotorasib 在 KRAS G12C 突变晚期实体瘤患者中的活性	NCT04185883
	NSCLC	I/II期	Ib 期剂量扩大试验，评估 Tarloxotinib 和 Sotorasib 联合治疗 KRAS G12C 突变患者的安全性和临床有效性	NCT05313009
	NSCLC	II期	RMC-4630 和 Sotorasib 联合治疗既往标准治疗失败后有 KRAS G12C 突变的 NSCLC 的 II 期、开放标签、多中心研究	NCT05054725
Adagrasib (阿达格拉西布)	NSCLC	II期	新辅助 Sotorasib 联合顺铂或卡铂和培美曲塞治疗可手术切除的具有 KRAS G12C 突变的 IIa~IIIb 期 NSCLC 的 II 期研究	NCT05118854
	CRC	III期	Sotorasib 和 panitumumab 与选择（曲氟尿苷和瑞戈非尼）治疗既往接受过 KRAS G12C 突变转移性结直肠癌的 III 期多中心、随机、开放标签、活性对照研究	NCT05198934
	CRC	I期	确定 KRAS G12C 突变的结直肠癌患者使用 Adagrasib 联合西妥昔单抗和伊立替康的推荐剂量	NCT05722327
	晚期及转移性 癌症、结肠 恶性肿瘤、 肺恶性肿瘤、 恶性肿瘤 瘤疾病	I期	评估 Adagrasib 联合 BI-1701963 治疗具有 KRAS G12C 突变的晚期实体瘤患者的安全性、耐受性、药物水平、分子效应和临床活性	NCT04975256
	晚期恶性肿瘤	I/II期	Adagrasib 在 KRAS G12C 突变癌症患者中的 I/II 期研究	NCT03785249

表 1 (续)

药物/化合物	肿瘤类型	试验期	临床研究	批准号
Adagrasib (阿达格拉西布)	NSCLC	I/II期	VS-6766 联合 Adagrasib 治疗 KRAS G12C 突变型 NSCLC 患者的 I/II 期研究	NCT05375994
	可切除的 NSCLC	II期	Adagrasib 联合或不联合 nivolumab 治疗可切除 NSCLC 的新辅助	NCT05472623
	NSCLC	II期	Adagrasib 联合 pembrolizumab 治疗 KRAS G12C 突变 NSCLC 的 II 期试验	NCT04613596
	NSCLC 伴转移晚期和转移性 NSCLC	II期 III期	Adagrasib 联合治疗 KRAS G12C 突变晚期 NSCLC 评估 Adagrasib 与多西他赛在既往接受过 KRAS G12C 突变转移性 NSCLC 患者中疗效	NCT05609578 NCT04685135
氟泽雷塞片 (GFH925/IBI351)	健康人物质平衡研究	I期	在中国男性健康受试者中的物质平衡研究	CTR20222964
	NSCLC	I期	健康受试者评价 IBI351 药物相关作用和药动学研究	CTR20223095
	NSCLC	I期	健康受试者评价 IBI351 药物相互作用和药动学研究	CTR20230052
	晚期实体瘤	I/II 期	评估 GFH925 在具有 KRAS G12C 突变的晚期实体瘤患者中的安全性/耐受性、药动学和有效性	CTR20211933
JAB-21822 (戈来雷塞)			在健康受试者中评价利福平、伊曲康唑、奥美拉唑对 JAB-21822 片药动学影响, JAB-21822 片对咪达唑仑、瑞舒伐他汀和地高辛药动学影响	CTR20233670
		I期	确定 JAB-21822 作为口服单药治疗 KRAS p.G12C 突变的晚期实体瘤的安全性和耐受性	CTR20211470
	伴有 KRAS G12C 突变的晚期或转移性实体瘤	I期	物质平衡研究	CTR20231852
	健康受试者	I期	单中心、随机、开放、两周期、双交叉的研究, 评价健康受试者中食物对于 JAB-21822 的药动学影响	CTR20231141
D-1553	健康受试者	I期	评估食物对 D-1553 片剂药动学影响的随机、开放、双序列、两周期交叉研究	CTR20212761
	健康受试者	I期	男性受试者体内的物质平衡研究	CTR20232675

2.1 Sotorasib (索托雷塞, AMG 510)

Sotorasib 是首个进入临床的 KRAS G12C 抑制剂。2021 年 5 月 28 日, 安进公司宣布, 美国食品药品监督管理局 (FDA) 已加速批准索托雷塞上市, 用于治疗至少接受过一次系统治疗的 KRAS G12C 突变局部晚期或转移性 NSCLC 患者^[18]。该批准基于 CodeBreaK 100 I/II 期临床研究的结果。在 124 例既往接受过化疗和/或免疫疗法后疾病进展的 KRAS G12C 突变 NSCLC 患者中, Sotorasib 实现了 36% 的客观缓解率 (ORR), 其中 58% 的患者持续缓解时间≥6 个月。FDA 批准的 960 mg 剂量是基于现有的临床数据以及药动学和药效学模型的支持。Sotorasib 的常见不良反应包括腹泻、肌肉骨骼疼痛、恶心、疲劳、肝损伤和咳嗽^[19-20]。

2.2 Adagrasib (阿达格拉西布, MRTX849)

Adagrasib 是由 Mirati Therapeutics 公司开发的 KRAS G12C 抑制剂, 于 2022 年 12 月获得 FDA 批准上市, 成为第 2 款获 FDA 批准的 KRAS G12C 抑制剂。该批准基于 KRYSTAL-1 II 期研究的结果, 该研究旨在评估 Adagrasib 在既往接受含铂方案和免疫检查点抑制剂治疗的 KRAS G12C 突变晚期 NSCLC 患者中的疗效和安全性。研究结果显示^[21], 在 112 例可评估的患者中, ORR 为 43%, 其中包括 0.9% 的完全缓解和 42% 的部分缓解。此外, 80% 的患者实现了疾病控制。中位随访时间为 26.9 个月, 在 132 例可评估患者中, 中位总生存期 (mOS) 为 14.1 个月, 1 年和 2 年总生存 (OS) 率分别为 52.8% 和 31.3%。此外, 在 26 例基线有中枢神经系统转移

的患者中, mOS 为 14.7 个月, 中位无进展生存期 (mPFS) 为 6.9 个月^[22]。在安全性方面, 57% 的患者出现了严重的毒性反应, 11% 的患者发生了致命事件。13% 的患者出现了导致停药的不良反应。20% 或以上的患者中, 最常见的不良反应包括腹泻、恶心、疲劳、呕吐、肌肉骨骼疼痛、肝毒性、肾功能损害、呼吸困难、水肿、食欲下降、咳嗽、肺炎、头晕、便秘和腹痛^[21]。

2.3 氟泽雷塞片 (GFH925/IBI351)

2024 年 8 月 21 日, 国家药品监督管理局 (NMPA) 附条件批准信达生物与劲方医药合作开发的 KRAS G12C 抑制剂氟泽雷塞片 (GFH925/IBI351) 上市, 用于治疗至少接受过 1 种系统性治疗的 KRAS G12C 突变型 NSCLC 患者^[23]。此次批准基于在中国人群中进行的 II 期单臂注册研究 (NCT05005234) 的结果。该研究旨在评估氟泽雷塞单药在标准治疗失败或不耐受且携带 KRAS G12C 突变的晚期 NSCLC 患者中的安全性、耐受性和疗效。截至 2023 年 12 月 13 日, 共有 116 例受试者入组, 所有受试者均接受氟泽雷塞片 600 mg 的治疗。数据显示^[24], 独立影像学评审委员会确认的 ORR 达到 49.1% [95% 置信区间 (CI): 39.7%~58.6%], 疾病控制率 (DCR) 达到 90.5% (95% CI: 83.7%~95.2%)。中位缓解时间为 1.4 个月, 12 个月缓解持续率为 53.7% (95% CI: 38.0%~67.1%)。mPFS 为 9.7 个月 (95% CI: 5.6~11.0), 12 个月无进展生存率为 37.9% (95% CI: 27.9%~47.9%)。OS 数据尚未成熟, 12 个月总生存率为 54.4% (95% CI: 44.9%~63.0%)。在安全性方面, 常见的治疗相关不良事件 (TRAEs) 包括贫血 (44.8%)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 升高 (28.4%)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 升高 (27.6%)、乏力 (26.7%) 和蛋白尿 (25.0%)。41.4% 的患者出现 ≥3 级的 TRAEs, 但大多数 ≥3 级的 TRAEs 可以通过对症处理得到有效控制, 患者的整体耐受性良好。

2.4 戈来雷塞

加科思的戈来雷塞 (JAB-21822) 是一种强效的不可逆 KRAS G12C 抑制剂。2025 年 5 月 22 日, 戈来雷塞获 NMPA 批准上市, 用于至少接受过 1 种系统性治疗的 KRAS G12C 突变型晚期 NSCLC 成人患者。在 2022 年美国临床肿瘤学会 (ASCO) 大会上, 加科思公布的 I 期临床数据显示^[25], 在 32 例可评估疗效的 KRAS G12C 突变 NSCLC 患者中,

ORR 为 56.3% (18/32), DCR 为 90.6% (29/32)。在 400 及 800 mg·d⁻¹ 的剂量组中, ORR 为 66.7% (8/12), DCR 为 100% (12/12)。在 KRAS G12C 突变的实体瘤患者中, 戈来雷塞展现了良好的耐受性和显著的有效性。在 2024 年 ASCO 会议上, 公布了戈来雷塞与 JAB-3312 联合治疗 KRAS G12C 突变实体瘤患者的最新数据。在 80 例至少接受过 1 次治疗并进行疗效评估的 NSCLC 患者中, ORR 为 72.5% (58/80), DCR 为 96.3% (77/80)。截至 2024 年 5 月 31 日, PFS 尚未成熟, 6 个月和 12 个月的无进展生存率分别为 67.3% 和 53.7%^[26]。目前, 关于评价戈来雷塞联合西妥昔单抗用于 KRAS G12C 突变的晚期 CRC、晚期小肠癌、晚期阑尾癌的安全性、耐受性、药动学和抗肿瘤活性的多中心、开放、剂量递增及扩展的 Ib/II 期临床研究 (CTR20220015), 评价戈来雷塞治疗 KRAS G12C 突变的局部晚期或转移性胰腺癌患者的疗效和安全性的单臂、多中心、开放性 II 期研究 (CTR20232444) 以及戈来雷塞联合 JAB-3312 对比替雷利珠单抗联合培美曲塞+卡铂一线治疗 KRAS G12C 突变的晚期非鳞状 NSCLC 的随机、阳性对照、开放标签的多中心 III 期临床试验 (CTR20241931) 等均在进行中。

2.5 D-1553

益方生物的 D-1553 是一种新型高效的 KRAS G12C 抑制剂, 通过共价结合不可逆地抑制 KRAS G12C, 使其处于无活性的 GDP 结合状态^[27]。2023 年 12 月, D-1553 用于既往经一线系统治疗后疾病进展或不可耐受的、并且存在 KRAS G12C 突变的局部晚期或转移性 NSCLC 的治疗的新药上市申请获得受理, 并于 2024 年 1 月被纳入优先审评审批程序。在临床前研究中, D-1553 显示出强大的肿瘤生长抑制作用。在一项单臂多中心的 I/II 期临床试验中, 结果表明, 在 74 例可评估疗效的 KRAS G12C 突变 NSCLC 患者中, 有 30 例患者达到了部分缓解, 38 例为稳定疾病, ORR 为 40.5% (95% CI: 29.3%~52.6%), DCR 为 91.9% (95% CI: 83.2%~97.0%)。此外, D-1553 还展现了对 NSCLC 脑转移患者的治疗潜力, 结果显示在 6 例基线稳定的脑转移患者中, ORR 和 DCR 分别为 17% 和 100%^[28]。目前, 关于评估 D-1553 联合 IN10018 治疗 KRAS G12C 突变阳性的局部晚期或转移性实体瘤受试者的安全性、耐受性、药动学和有效性的 Ib/2 期研究

(CTR20240092) 和评估 D-1553 对比多西他赛治疗既往标准治疗失败的 KRAS G12C 突变阳性局部晚期或转移性 NSCLC 的随机、对照、双盲双模拟、多中心 III 期临床研究 (CTR20240098) 等均在招募进行中。

随着研究的发展, KRAS G12C 也正逐渐成为小分子领域炙手可热的靶点之一。此外, 勤浩医药的 GH35、瓊黎药业的 YL-15293、泽璟制药的

ZG19018、亚盛医药 APG-1842、诺诚健华的 ICP-915 和德琪医药 ATG-012 等临床试验尚在招募进行中^[17]。

3 靶向 KRAS G12D 的抑制剂

全球 45% 的结直肠癌和胰腺癌患者及 17% 的 NSCLC 患者均携带 KRAS G12D 突变, 靶向 KRAS G12D 的药物研发依然具有重要意义, 靶向 KRAS G12D 的抑制剂结构见图 2。

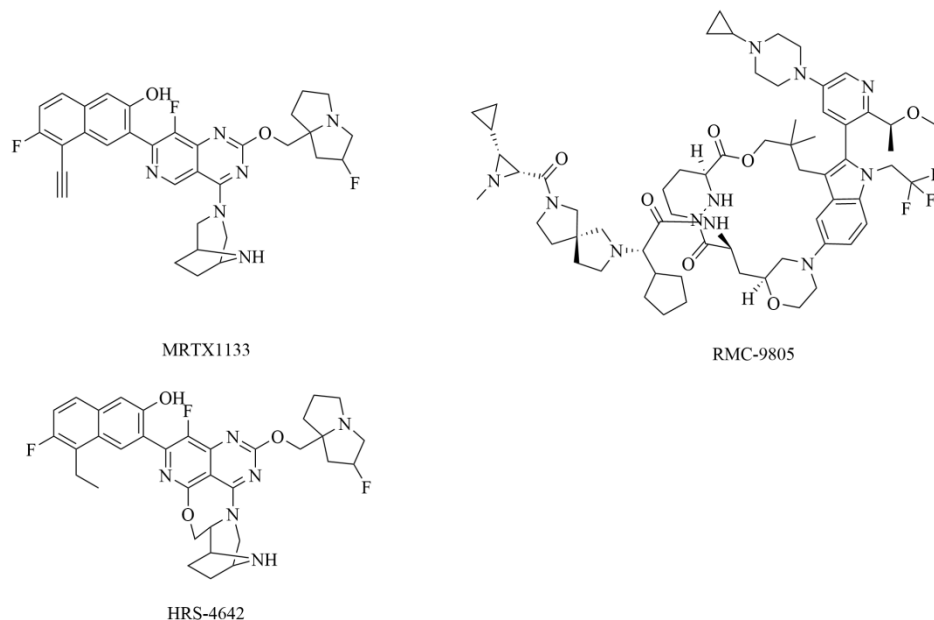


图 2 靶向 KRAS G12D 的抑制剂结构

Fig. 2 Structures of inhibitors targeting KRAS G12D

3.1 MRTX1133

MRTX1133 是 Mirati Therapeutics 开发的一种选择性非共价 KRAS G12D 抑制剂。临床前研究结果表明, MRTX1133 能够选择性地与 KRAS G12D 突变体结合, 并特异性抑制多种携带 KRAS G12D 突变体的肿瘤细胞系中的 KRAS 依赖性信号通路。此外, MRTX1133 与西妥昔单抗联合用药与单药相比, 治疗效果显著增强, 能够有效抑制肿瘤细胞中 ERK 和磷酸化核糖体蛋白 S6 (pS6) 的表达, 从而显著提高抗肿瘤效果。另外, MRTX1133 能够显著抑制 KRAS G12D 突变的胰腺癌肿瘤生长, 这为胰腺癌患者的治疗带来了希望^[29]。目前, MRTX1133 已获得 FDA 批准, 获得新药临床试验申请, 并于 2023 年开始进入 I/II 期临床阶段。

3.2 RMC-9805

RMC-9805 是 Revolution Medicines 开发的一种选择性 KRAS G12D 共价抑制剂。RMC-9805-001

1/1b 期研究是一项多中心、开放标签、剂量递增和剂量扩展的研究, 旨在评估 RMC-9805 对携带 KRAS G12D 突变的晚期实体瘤患者的疗效^[30]。截至 2024 年 9 月 2 日, 179 名患者接受了不同剂量的 RMC-9805 治疗, 剂量范围为 150~1 200 mg (每日 1 次) 和 300~600 mg (每日 2 次), 截至 2024 年 10 月 25 日, 至少接受 14 周 RMC-9805 治疗的患者中, ORR 达到了 30% ($n=12$), DCR 为 80% ($n=32$)。在每日接受 1 200 mg 的患者中 ($n=99$), 超过 10% 的患者出现了最常见的 TRAEs, 主要为胃肠道相关毒性和皮疹, 严重程度主要为 1 级, 且持续时间通常有限。报告中出现 1 例 ALT 升高的 3 级 TRAEs, 但未观察到 4 级或 5 级 TRAEs。4 名患者 (4%) 因 TRAEs 经历了剂量减少, 但没有患者因 TRAEs 而停止治疗, 未观察到剂量限制性毒性。

3.3 HRS-4642

HRS-4642 是恒瑞医药自主研发的一种长效、

特异性的 KRAS G12D 抑制剂。它能够特异性结合 KRAS G12D, 从而抑制 MEK 和 ERK 蛋白的磷酸化, 发挥抗肿瘤作用。在 2023 年欧洲肿瘤内科学会的会议上, 报告了 HRS-4642 在携带 KRAS G12D 突变的晚期实体瘤患者中的安全性、耐受性和药动学的 I 期临床数据^[31]。经组织学确诊的晚期 KRAS G12D 突变实体瘤患者, 在先前标准治疗失败后接受 HRS-4642 iv, 剂量分别为 15、50、100、200、300 mg, 每周 1 次, 周期为 21 d。截至 2023 年 8 月 4 日, 共纳入 18 例患者, 其中肺腺癌 10 例, 结直肠癌 5 例, 阑尾黏液腺癌、卵巢癌和胰腺癌各 1 例。剂量递增试验结果显示, 不良事件的发生率与剂量无关, 未出现剂量限制性毒性, 所有 ≥ 3 级的 TRAEs 均为实验室指标异常。没有患者因 TRAEs 导致减量、停药或死亡事件, 且未达到最大耐受剂量。13 例患者至少进行了基线后的评估, 其中 1 例 NSCLC 患者在接受 200 mg 治疗后出现部分缓解。18 例患者中, 共有 11 例 (61.1%) 病情稳定, 6 例 (33.3%) 的靶病灶有所缩小。

4 Pan-KRAS 抑制剂

Pan-KRAS 抑制剂主要通过 SOS 蛋白结合, 阻止 SOS 蛋白催化 KRAS 与 GTP 的结合, 使 KRAS 维持在非活性状态, 从而发挥抗肿瘤作用。这类抑制剂不需要共价锚定到特定的突变氨基酸便能使常见的 KRAS 癌蛋白失活, 能够选择性地抑制 KRAS, 同时保留 HRAS 和 NRAS^[32]。此外, pan-KRAS 抑制剂具有针对广泛 KRAS 突变体的潜力, 这也是其与其他新型药物的显著区别。pan-KRAS 抑制剂的研发对 KRAS 驱动的癌症患者的临床结果产生重要影响, 尤其是对肺癌、结肠直肠癌、胰腺癌及其他较少见癌症类型的患者, 具有广泛的治疗意义^[33]。

4.1 RMC-6236

RMC-6236 是一种新型口服非共价抑制剂, 具有对典型 RAS 亚型突变体及其他变体的活性, 并在 GTP 结合或解离状态下展现选择性。临床前研究表明, RMC-6236 能够持续有效地抑制多种 RAS 突变肿瘤的生长, 尤其是携带 KRAS G12X (X=A、D、R、S 或 V) 突变的胰腺癌和 NSCLC。I 期临床试验针对标准治疗后病情进展的患者, 其中 NSCLC 患者主要为 KRAS 12D 和 12V 突变, 胰腺癌患者主要为 KRAS 12D、12V 和 12R 突变^[34]。

在 NSCLC 的单药治疗中, RMC-6236 的 ORR

为 38%, DCR 为 85%。中位缓解时间为 1.4 个月, 中位治疗持续时间为 3.1 个月, PFS 接近 1 年。作为单一疗法治疗胰腺癌时, RMC-6236 的 ORR 为 20%, DCR 为 87%。中位缓解时间为 1.4 个月, 中位治疗持续时间为 3.3 个月, 最长 PFS 近 1 年^[35]。

4.2 YL-17231

YL-17231 是一种泛 KRAS 突变的口服小分子抑制剂, 能够与 KRAS 的 switch II 口袋结合。临床前研究表明, YL-17231 对多种 KRAS 突变类型具有显著的抑制作用, 适用于携带 KRAS G12C、G12D、G12V 等突变以及 KRAS 野生型扩增的肿瘤。此外, 它还对 KRAS G12C 抑制剂耐药的肿瘤展现了有效性。在前期研究中^[36], 检测了 YL-17231 对 41 种肿瘤细胞增殖的影响。结果显示, 该化合物对所有细胞均具有强大的增殖抑制活性, 半数抑制浓度 (IC_{50}) 值在 $5.2 \sim 64.5 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。其中, 携带 KRAS G12V、G12C 和 G12D 突变的细胞株对 YL-17231 表现出最高的敏感性。此外, 在 Ba/F3 细胞改造的 KRAS G12C 细胞、KRAS G12C 抑制剂耐药细胞、HRAS 野生型细胞及 NIH/3T3 细胞改造的 KRAS 野生型细胞上进行的增殖抑制实验中, YL-17231 均显示出明显的活性, IC_{50} 值在 $14.0 \sim 75.4 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。这表明 YL-17231 能够有效抑制所有 KRAS G12C 及 KRAS 二次突变细胞系的增殖。目前, YL-17231 在 KRAS 突变晚期实体瘤患者中的安全性、耐受性、药动学和有效性 I 期临床研究正在招募进行中 (CTR20233052)。

4.3 JAB-23425

作为一种广谱 KRAS 抑制剂, JAB-23425 能够同时抑制 KRAS 的活性和非活性状态, 并对 HRAS 和 NRAS 具有选择性。此外, JAB-23425 显著抑制多种 KRAS 突变肿瘤, 如 G12D、G12V、G13D, 以及 KRAS 野生型扩增肿瘤。2023 年美国癌症研究协会的会议上, 公布了 JAB-23425 在多种 KRAS 基因相关肿瘤的临床前研究成果。相关研究表明, JAB-23425 对包括 G12D、G12V 和 G13D 在内的多种 KRAS 突变肿瘤细胞, 以及 KRAS 野生型扩增肿瘤细胞, 均展现出显著的抑制效果。然而, 对非 KRAS 依赖的肿瘤细胞, 其抑制作用较小^[37]。

4.4 JAB-23E73

2024 年 9 月 23 日, 加科思公司自主研发的 Pan-KRAS 抑制剂 JAB-23E73 已获得美国 FDA 的临床试验批准。在临床前研究阶段, JAB-23E73 在啮齿

类和非啮齿类动物体内均表现出良好的口服生物利用度。此外,在携带 KRAS G12X 和 G13D 突变的肿瘤异种移植模型中,JAB-23E73 显示出显著的抗肿瘤效果。在多个实体瘤模型中,通过口服给药方式,JAB-23E73 能够有效缩小肿瘤甚至使其消失。同时,在动物模型中,JAB-23E73 展现出良好的耐受性。基于这些临床前数据,预计 JAB-23E73 在人体内也会有良好的吸收性^[38]。目前,评价 JAB-23E73 用于 KRAS 基因改变的晚期实体瘤的安全性、耐受性、药动学以及初步抗肿瘤活性的多中心、开放性 I/IIa 期研究正在进行中。

5 结语与展望

“不可成药”是指靶蛋白的功能界面是扁平的,缺乏配体相互作用的明确口袋,这给合理的药物设计带来了巨大的挑战^[14]。约 30% 的人类肿瘤病例由 RAS 基因突变引起,其中约 85% 是由于 KRAS 突变。因此,靶向 KRAS 突变蛋白成为治疗癌症的重要手段^[3]。尽管针对 KRAS 突变的小分子抑制剂研究已取得一定进展,但对于 KRAS G12D、G12V 等常见突变体的小分子抑制剂的研究仍面临重大挑战。肿瘤细胞的表现遗传学重塑与非遗传进化是驱动治疗耐药性的核心机制^[39]。值得注意的是,针对 KRAS G12C 突变开发的抑制剂在临床应用中同样面临肿瘤适应性进化带来的挑战,最终导致耐药。

研究发现,KRAS 抑制剂对下游信号通路的阻断效应在给药后 24~72 h 内即发生衰减,这种早期耐药现象与 ERK 信号的重新累积及再激活密切相关^[40]。深入机制研究表明,MAPK 通路中高度动态的激酶-磷酸酶调控网络通过多层次反馈调节,形成了对抗 ERK 抑制的代偿性适应机制^[41]。临床转化研究进一步提供了关键证据:在 38 例接受 Adagrasib 治疗的 KRAS G12C 突变肿瘤患者中,研究者通过治疗前后的多组学分析发现,9 例胰腺癌患者中有 2 例出现了不伴随新发基因突变的组织学转化。这一现象提示,表观遗传调控介导的细胞去分化过程可能作为独立于基因突变的耐药机制,在肿瘤进化中发挥重要作用^[42]。

除遗传学改变外,KRAS 基因的转录/翻译水平扩增以及 HRAS/NRAS 同源蛋白的代偿性激活等非遗传机制,可能成为 KRAS 抑制剂耐药的重要驱动因素。针对这类适应性耐药机制,研究者正在开发创新干预策略,如基于 RNA 干扰技术特异性敲低突变 KRAS 表达,或采用 PROTAC 蛋白降解剂定

向清除靶蛋白^[13]。肿瘤细胞还可通过锌指 E 盒结合同源框 1/Yes 相关蛋白 1 介导的上皮间质转化、糖酵解与谷氨酰胺代谢重编程、自噬激活等多重转化机制逃逸 KRAS 抑制^[43]。

KRAS 突变可影响肿瘤微环境(TME),并通过诱导核因子- κ B(NF- κ B)信号通路促进肿瘤免疫逃逸,导致各种细胞因子和趋化因子的产生,包括白细胞介素-1、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子 α 和诱导型一氧化氮合酶^[44]。研究发现,携带 KRAS G12D 突变的胰腺癌细胞分泌高水平的抗炎介质转化生长因子- β 和白细胞介素-10。这些细胞因子阻碍 T 细胞活化并阻碍细胞毒性 CD8⁺T 细胞消除肿瘤的能力,有利于允许癌细胞逃避免疫系统的免疫抑制环境^[45]。在 1 项平行研究中发现,KRAS G12D 抑制剂 MRTX1133 可以通过增强 CD8⁺效应 T 细胞和减少 TME 中的骨髓浸润来有效阻止早期胰腺导管腺癌生长。此外,抑制晚期胰腺癌中的 KRAS G12D 导致癌细胞中 FAL 表达增加,促进 CD8⁺T 细胞介导的癌细胞死亡^[46]。基于 KRAS 抑制剂与免疫检查点抑制剂、TME 重塑剂的组合治疗方案,已在临床前及临床试验阶段展现出协同增效潜力。不仅通过阻断致癌信号通路直接抑制肿瘤增殖,更可逆转 TME 中的免疫抑制状态,激活抗肿瘤免疫应答^[14]。

总之,KRAS 是一种重要的信号转导子,参与调节细胞增殖、分化和存活过程中的各种反应,随着对 KRAS 的不断探索和研究,未来有望开发出更有效的 KRAS 抑制剂并应用于临床。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Yi M, Soppet D, McCormick F, et al. The prominent pervasive oncogenic role and tissue specific permissiveness of RAS gene mutations [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 25452.
- [2] Luo Z W, Lin C C, Yu C W, et al. Targeted degradation of SOS1 exhibits potent anticancer activity and overcomes resistance in KRAS-mutant tumors and BCR-ABL-positive leukemia [J]. *Cancer Res*, 2025, 85(1): 101-117.
- [3] Fey S K, Najumudeen A K, Watt D M, et al. KRAS loss of heterozygosity promotes MAPK-dependent pancreatic ductal adenocarcinoma initiation and induces therapeutic sensitivity to MEK inhibition [J]. *Cancer Res*, 2025, 85(2): 251-262.
- [4] Chen J Z, Wang J, Yang W C, et al. Molecular mechanism of phosphorylation-mediated impacts on the conformation

- dynamics of GTP-bound KRAS probed by GaMD trajectory-based deep learning [J]. *Molecules*, 2024, 29(10): 2317.
- [5] Wehrle C J, Sarioglu A G, Akgun E, et al. The impact of Kirsten rat sarcoma (KRAS) status on local tumor progression after surgical ablation of colorectal liver metastases [J]. *Surgery*, 2025, 179: 108807.
- [6] 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.
- [7] Prior I A, Hood F E, Hartley J L. The frequency of ras mutations in cancer [J]. *Cancer Res*, 2020, 80(14): 2969-2974.
- [8] Salgia R, Pharaon R, Mambetsariev I, et al. The improbable targeted therapy: KRAS as an emerging target in non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *Cell Rep Med*, 2021, 2(1): 100186.
- [9] Luo J, Ostrem J, Pellini B, et al. Overcoming KRAS-mutant lung cancer [J]. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2022, 42: 1-11.
- [10] Lin C W, Nocka L M, Stinger B L, et al. A two-component protein condensate of the EGFR cytoplasmic tail and Grb2 regulates Ras activation by SOS at the membrane [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022, 119(19): e2122531119.
- [11] Simanshu D K, Nissley D V, McCormick F. RAS proteins and their regulators in human disease [J]. *Cell*, 2017, 170(1): 17-33.
- [12] Román M, Baraibar I, López I, et al. KRAS oncogene in non-small cell lung cancer: Clinical perspectives on the treatment of an old target [J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 33.
- [13] Tripathi P, Kumari R, Pathak R. Drugging the undruggable: Advances in targeting KRAS signaling in solid tumors [J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2024, 385: 1-39.
- [14] Xie X, Yu T T, Li X, et al. Recent advances in targeting the “undruggable” proteins: From drug discovery to clinical trials [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 335.
- [15] Rathod L S, Dabhade P S, Mokale S N. Recent progress in targeting KRAS mutant cancers with covalent G12C-specific inhibitors [J]. *Drug Discov Today*, 2023, 28(5): 103557.
- [16] Apken L H, Oeckinghaus A. The RAL signaling network: Cancer and beyond [J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2021, 361: 21-105.
- [17] 李学燕, 陈娜, 江程. 靶向 KRAS 蛋白抑制剂的研究进展 [J]. *中国药科大学学报*, 2024, 55(2): 257-269.
- Li X Y, Chen N, Jiang C. Research progress of KRAS inhibitors [J]. *J China Pharm Univ*, 2024, 55(2): 257-269.
- [18] Waterhouse D M, Rothschild S, Dooms C, et al. Patient-reported outcomes in CodeBreaK 200: Sotorasib versus docetaxel for previously treated advanced NSCLC with KRAS G12C mutation [J]. *Lung Cancer*, 2024, 196: 107921.
- [19] Skoulidis F, Li B T, Govindan R, et al. Overall survival and exploratory subgroup analyses from the phase 2 CodeBreaK 100 trial evaluating sotorasib in pretreated KRAS p.G12C mutated non-small cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15_suppl): 9003.
- [20] Dy G K, Govindan R, Velcheti V, et al. Long-term outcomes and molecular correlates of sotorasib efficacy in patients with pretreated KRAS G12C-mutated non-small-cell lung cancer: 2-year analysis of CodeBreaK 100 [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(18): 3311-3317.
- [21] Murciano-Goroff Y R, Lito P. The KRYSTAL-1 study of adagrasib-a new trial for KRASG12C-mutated non-small-cell lung cancer [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(11): 677-678.
- [22] Zhang J, Leventakos K, Leal T, et al. 1133P Additional practice-informing adverse event patterns and management in the KRYSTAL-1 phase II study of adagrasib (MRTX849) in patients with KRASG12C-mutated NSCLC [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(S7): S1068-S1069.
- [23] 贺飞. 国家药品监督管理局附条件批准氟泽雷塞片上市 [J]. *药物与人*, 2024(9): 24-25.
- He F. National Medical Products Administration Grants Conditional Approval for Fuzesai Tablets [J]. *Med Human*, 2024(9): 24-25.
- [24] Zhou Q, Meng X J, Sun L H, et al. Efficacy and safety of KRASG12C inhibitor IBI351 monotherapy in patients with advanced NSCLC: Results from a phase 2 pivotal study [J]. *J Thorac Oncol*, 2024, 19(12): 1630-1639.
- [25] Wang J, Zhao J, Zhong J, et al. 653O Glecirasib (KRAS G12C inhibitor) in combination with JAB-3312 (SHP2 inhibitor) in patients with KRAS p.G12C mutated solid tumors [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34: S459.
- [26] Wang J, Zhao J, Fang J, et al. 1261P Efficacy of glecirasib in combination with JAB-3312 as a front-line treatment for patients with KRAS p.G12C mutated NSCLC with PD-L1 expression levels or co-mutations [J]. *Ann Oncol*, 2024, 35: S808.
- [27] Li Z M, Song Z B, Zhao Y Q, et al. D-1553 (garsorasib), a potent and selective inhibitor of KRASG12C in patients with NSCLC: Phase 1 study results [J]. *J Thorac Oncol*, 2023, 18(7): 940-951.
- [28] Shi Z, Weng J F, Niu H T, et al. D-1553: A novel KRASG12C inhibitor with potent and selective cellular

- and *in vivo* antitumor activity [J]. *Cancer Sci*, 2023, 114(7): 2951-2960.
- [29] Wang X L, Allen S, Blake J F, et al. Identification of MRTX1133, a noncovalent, potent, and selective KRASG12D inhibitor [J]. *J Med Chem*, 2022, 65(4): 3123-3133.
- [30] Revolution Medicines Presents Initial Data from RMC-9805 Monotherapy Study in Patients with Advanced Pancreatic Ductal Adenocarcinoma [EB/OL]. (2024-10-25) [2025-03-02]. <https://ir.revmed.com/news-releases/news-release-details/revolution-medicines-presents-initial-data-rmc-9805-monotherapy>.
- [31] Zhou C C, Li C Y, Luo L B, et al. Anti-tumor efficacy of HRS-4642 and its potential combination with proteasome inhibition in KRAS G12D-mutant cancer [J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(7): 1286-1300.e8.
- [32] Kim D, Herdeis L, Rudolph D, et al. Pan-KRAS inhibitor disables oncogenic signalling and tumour growth [J]. *Nature*, 2023, 619(7968): 160-166.
- [33] Popow J, Farnaby W, Gollner A, et al. Targeting cancer with small-molecule pan-KRAS degraders [J]. *Science*, 2024, 385(6715): 1338-1347.
- [34] Jiang J J, Jiang L Y, Maldonato B J, et al. Translational and therapeutic evaluation of RAS-GTP inhibition by RMC-6236 in RAS-driven cancers [J]. *Cancer Discov*, 2024, 14(6): 994-1017.
- [35] Gustafson W C, Wildes D, Rice M A, et al. Direct targeting of RAS in pancreatic ductal adenocarcinoma with RMC-6236, a first-in-class, RAS-selective, orally bioavailable, tri-complex RASMULTI (ON) inhibitor [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(4_suppl): 591.
- [36] 张少华, 黎哲宁, 王薇, 等. KRAS 突变结直肠癌相关治疗的研究进展 [J]. *中国癌症杂志*, 2024, 34(10): 979-986.
- Zhang S H, Li Z N, Wang W, et al. Research progress in the related treatment of KRAS mutant colorectal cancer [J]. *China Oncol*, 2024, 34(10): 979-986.
- [37] Lim T K H, Skoulidis F, Kerr K M, et al. KRAS G12C in advanced NSCLC: Prevalence, co-mutations, and testing [J]. *Lung Cancer*, 2023, 184: 107293.
- [38] RMC-6236: Pancreatic Cancer Update to Support Pivotal Phase 3 Trial [EB/OL]. (2024-07-15) [2025-03-02]. <https://ir.revmed.com/static-files/eeeb0690-0ef4-44b8-b5fe-8d11d8df3c9a>.
- [39] Leung J Y, Chiu H Y, Taneja R. Role of epigenetics in paediatric cancer pathogenesis & drug resistance [J]. *Br J Cancer*, 2025, 132(9): 757-769.
- [40] Degirmenci U, Wang M, Hu J C. Targeting aberrant RAS/RAF/MEK/ERK signaling for cancer therapy [J]. *Cells*, 2020, 9(1): 198.
- [41] Song Y L, Bi Z F, Liu Y, et al. Targeting RAS-RAF-MEK-ERK signaling pathway in human cancer: Current status in clinical trials [J]. *Genes Dis*, 2022, 10(1): 76-88.
- [42] Awad M M, Liu S W, Rybkin I I, et al. Acquired resistance to KRASG12C inhibition in cancer [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(25): 2382-2393.
- [43] Puneekar S R, Velcheti V, Neel B G, 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.
- [44] Xu M, Zhao X, Wen T, et al. Unveiling the role of KRAS in tumor immune microenvironment [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 171: 116058.
- [45] Cheng H, Fan K, Luo G P, et al. KrasG12D mutation contributes to regulatory T cell conversion through activation of the MEK/ERK pathway in pancreatic cancer [J]. *Cancer Lett*, 2019, 446: 103-111.
- [46] Mahadevan K K, McAndrews K M, LeBleu V S, et al. KRASG12D 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.

[责任编辑 刘东博]