· 药咖论坛 ·

靶向 KRAS 的抗肿瘤小分子药物研究进展

肖宣政[1]，王云杰[1,2]，张翱[1*]

（1．上海交通大学药学院，上海 200240; 2. 沈阳药科大学制药工程学院，辽宁 沈阳 110000）

[摘要] Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物（Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog，*KRAS*）突变与肿瘤的发生发展密切相关，其编码的 KRAS 蛋白一度被认为是“不可成药靶点”。近年来，针对 $KRAS^{G12C}$ 突变体的抑制剂取得重大突破，多款药物相继获批上市，这不仅验证了靶向 KRAS 的可行性，更推动了对 $KRAS^{G12C}$ 以外其他突变的选择性抑制剂和泛 KRAS（pan-KRAS）抑制剂的广泛探索。随着靶向策略的多元化发展，基于蛋白降解靶向嵌合体、分子胶等新型“药物-靶标”作用模式的活性小分子，在 KRAS 功能调控中的应用也陆续见诸报道。综述近年来靶向 KRAS 的小分子抗肿瘤药物研究进展，旨在为难成药靶点的药物研发及肿瘤治疗提供参考。

[关键词] Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物；抗肿瘤；KRAS 抑制剂；KRAS 降解剂；分子胶

[中图分类号] R979.1 [文献标志码] A [文章编号] 1001-5094（2025）08-0598-14

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.20250066

Advances in Small-Molecule Drugs Targeting KRAS for Cancer Therapy

XIAO Xuanzheng[1], WANG Yunjie[1,2], ZHANG Ao[1]

(1. School of Pharmaceutical Sciences, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China; 2. School of Pharmaceutical Engineering, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110000, China)

[Abstract] Mutations in Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog (*KRAS*) are closely associated with the occurrence and progression of tumors. The KRAS protein encoded by it was once considered an “undruggable target”. In recent years, significant breakthroughs have been made in inhibitors targeting the $KRAS^{G12C}$ mutant, with several drugs being successively approved for marketing, which not only verifies the feasibility of targeting KRAS but also promotes extensive exploration of selective inhibitors against other mutations beyond $KRAS^{G12C}$ and pan-KRAS inhibitors. With the diversified development of targeting strategies, the application of active small molecules based on novel “drug-target” interaction modes such as proteolysis-targeting chimera and molecular glues in the regulation of KRAS function has also been reported successively. This article reviews the research progress of small-molecule anti-tumor drugs targeting KRAS in recent years, aiming to provide some reference for the drug development of undruggable targets and tumor treatment.

[Key words] Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; anti-tumor; KRAS inhibitor; KRAS degrader; molecular glue

Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物（Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog，*KRAS*）作为人类恶性肿瘤中最常见的致癌驱动基因之一，其突变会导致编码的 KRAS 蛋白持续处于活性状态，通过持续激活下游信号通路，从而引发肿瘤细胞的异常增殖与存活。如图 1 所示，1982 年在人类肿瘤细胞中首次确认 *KRAS* 是一种与人类癌症密切相关的原癌基因[1]。然而，由于 KRAS 蛋白的表面缺乏可供小分子结合的深口袋结构，且与内源性配体鸟苷酸（细胞内浓度约为 0.5 mmol·L^{-1}）具有极高的亲和力（K_D 约为 1×10^{-11} mol·L^{-1}），因此难以直接靶向核苷酸口袋[2]。因此，该靶点长期以来也被学术界和制药界视为“不可成药靶点”。

接受日期：2025-05-15

基金项目：国家自然科学基金资助项目（No. 223B2704）

* 通信作者：张翱，教授

研究方向：药物化学与化学生物学

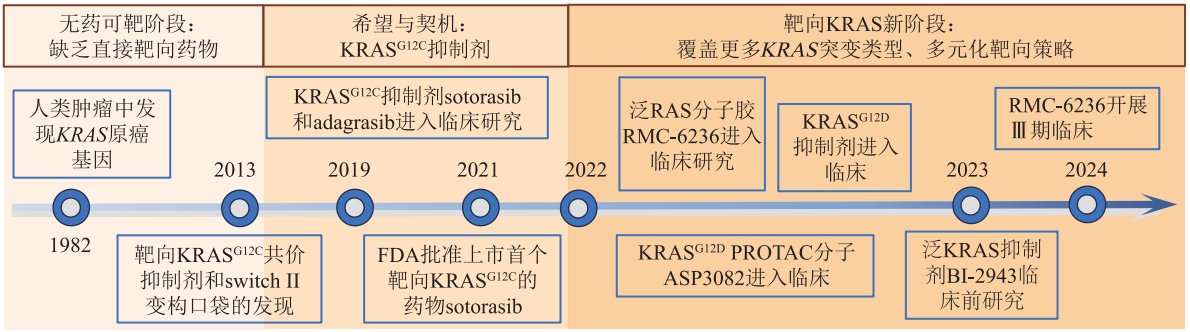
E-mail：ao6919zhang@sjtu.edu.cn

直到 2013 年，Shokat 团队首次针对 $KRAS^{G12C}$ 这一在肺癌中高频出现的突变类型，开发出一类含有丙烯酰胺结构的哌嗪类化合物，该类化合物可与突变位点引入的半胱氨酸（cysteine，Cys）残基形成不可逆的共价结合[3]。这类抑制剂结合于 KRAS 蛋白 switch II（开关Ⅱ）结构域附近的变构口袋，即 switch II 变构位点。基于这一突破性发现，全球多家制药企业开展了深入的优化工作，最终安进公司（Amgen）的 sotorasib[4] 于 2021 年获得美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration，FDA）批准上市，成为首个直接靶向 KRAS 蛋白的小分子药物。

后续研究发现，$KRAS^{G12C}$ 变构抑制剂能够与 $KRAS^{G12D}$ 蛋白产生微摩尔级的结合活性[5]，提示该类抑制剂与 switch II 变构口袋之间存在一定的可逆结合特性，为开发针对 $KRAS^{G12C}$ 以外突变类型的非共价抑制剂提供了理论依据。基于此，针对 $KRAS^{G12D}$ 突变体优化得到的抑制剂如 MRTX1133[6]

和 HRS-4642[7] 等已进入临床试验阶段，推动了针对不同 *KRAS* 突变亚型的选择性抑制剂研发。此外，该领域还涌现出多种具有创新作用机制的化合物，例如针对 $KRAS^{G12D}$ 的蛋白降解靶向嵌合体（proteolysis-targeting chimera，PROTAC）分子 ASP3082[8] 以及以 RMC-6236[9] 为代表的分子胶类化合物等。

当前，肿瘤药物研发已步入个性化“精准治疗”时代。作为多种恶性肿瘤的关键驱动基因，*KRAS* 的靶向药物研发有望为 *KRAS* 驱动型肿瘤提供有效治疗方案，具有广阔的临床应用前景。目前，全球多家制药企业已积极布局该领域，除多款已获批上市的 $KRAS^{G12C}$ 抑制剂外，大量针对 *KRAS* 突变的小分子药物也已进入临床研究阶段。由此可见，靶向 *KRAS* 突变的抗肿瘤药物研发仍是一个充满挑战但极具潜力的研究方向。本文系统总结靶向 KRAS 的小分子药物研究进展，旨在为新型 KRAS 靶向抗肿瘤药物的研发提供参考。



KRAS：Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog（Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物）；*RAS*：rat sarcoma viral oncogene homolog（大鼠肉瘤病毒癌基因同源物）；FDA：Food and Drug Administration（美国食品药品监督管理局）；PROTAC：proteolysis-targeting chimera（蛋白降解靶向嵌合体）

图 1 致癌基因 *KRAS* 及其代表性靶向药物的发现与研究历程

Figure 1 The discovery and research process of oncogene *KRAS* and its representative targeted drugs

1 KRAS 的结构与功能

大鼠肉瘤病毒癌基因同源物（rat sarcoma viral oncogene homolog，*RAS*）家族包括 *KRAS*、神经母细胞瘤大鼠肉瘤病毒癌基因同源物（neuroblastoma rat sarcoma viral oncogene homolog，*NRAS*）和 Harvey 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物（Harvey rat sarcoma viral oncogene homolog，*HRAS*），其编码的蛋白结构主要由一个保守的 G 结构域和一个高度可变区构成。这些家族成员在一级序列上具有较高同源性，差异主要体现在高度可变区的氨基酸序列上[10]。其中，G 结构域包含 3 个重要功能区域：switch I（开关Ⅰ）、switch II（开关Ⅱ）和 P loop（P 环）；高度可变区则含有一个膜靶向的氨基酸基序，通过法尼基化或异戊二烯化等疏水修饰，介导蛋白定位于细胞膜[11]。

从功能上看，KRAS 蛋白通过结合鸟苷二磷酸（guanosine diphosphate，GDP）或鸟苷三磷酸（guanosine triphosphate，GTP）发挥“分子开关”的作用，调控胞外信号向细胞内关键分子的传递。这一分子开关的功能主要由鸟苷酸交换因子（guanine exchange factor，GEF）和 GTP 酶活化蛋白（GTPase activating protein，GAP）调控。由于 KRAS 自身的 GTP 酶活性可将 GTP 水解为 GDP，其通常与 GDP 结合，处于非活状态（OFF state）。在 GEF 作用下，KRAS 对 GDP 的亲和力降低，KRAS-GDP 复合物中的 GDP 被 GTP 取代；KRAS 与 GTP 结合后转变为活化状态（ON state），此时 G 结构域的 switch I 和 switch II 发生构象变化，使其能与下游效应蛋白结合，启动一系列信号级联反应。相反，GAP 可增强 KRAS 的 GTP 酶活性，使其水解 GTP 并恢复至非活状态。

快速加速纤维肉瘤/丝裂原活化蛋白激酶激酶/细胞外信号调节激酶（rapidly accelerated fibrosarcoma/mitogen-activated protein kinase kinase/extracellular signal-regulated kinase，RAF/MEK/ERK）通路是 KRAS 信号传导的经典下游通路，通过磷酸化介导的级联反应调控靶基因的转录和翻译，参与细胞增殖、分化等生命活动的调控[12]。此外，在 *KRAS* 突变的肿瘤中，磷脂酰肌醇 3-激酶/v-akt 鼠胸腺瘤病毒癌基因同源物编码蛋白/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（phosphatidylinositol 3-kinase/v-akt murine thymoma viral oncogene homolog encoded protein/mammalian target of rapamycin，PI3K/AKT/mTOR）通路常被异常激活，赋予细胞抗凋亡能力[13]。KRAS 介导的信号通路对细胞正常生长发育至关重要，但在肿瘤细胞中，*KRAS* 突变会破坏鸟苷酸交换循环，使其持续锁定于 GTP 结合的活化状态，进而持续激活下游信号通路，导致细胞异常增殖和存活。这类突变主要为单碱基错义突变，98% 发生在第 12

位（G12）、第 13 位（G13）或第 61 位（Q61）密码子。同时，*KRAS* 突变的频率和亚型在不同癌症中存在显著差异。例如，$KRAS^{G12C}$ 是非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）中最常见的突变类型，$KRAS^{G12D}$ 和 $KRAS^{G12V}$ 则多见于结直肠癌和胰腺癌等消化道肿瘤 [14]。

2 靶向 KRAS 的小分子抑制剂

2.1 $KRAS^{G12C}$ 抑制剂

2013 年，Shokat 教授团队在直接靶向 KRAS 的抗肿瘤小分子药物研发领域取得突破性进展 [3]。该团队首次报道，可利用共价抑制剂特异性结合 $KRAS^{G12C}$ 突变产生的 Cys 残基，且此类抑制剂可占据 switch II 区的变构口袋。这一共价作用机制与新型变构位点的发现，在一定程度上突破了传统可逆抑制剂依赖高度亲和力结合的局限。

基于该类共价变构抑制剂的结构优化，索托拉西布（sotorasib）[15] 成为首个经 FDA 批准上市的 $KRAS^{G12C}$ 的靶向药物，用于治疗 $KRAS^{G12C}$ 突变的 NSCLC。随后，Mirati Therapeutics 公司开发的阿达格拉西布（adagasib） 也于 2022 年 12 月获 FDA 批准上市 [16-17]。此外，国内研发的多款 $KRAS^{G12C}$ 抑制剂，如氟泽雷塞（fulzerasib）[18]、格索雷塞（garsorasib）[19] 以及戈来雷塞（glecirasib）[20] 等，亦在近 2 年相继获批上市。

表 1 汇总了已上市的 $KRAS^{G12C}$ 靶向药物的临床试验结果。数据显示，这些药物对 $KRAS^{G12C}$ 突变肿瘤患者展现出良好的治疗效果，客观缓解率（objective response rate，ORR）达 37.1%～50.0%，无进展生存期（progression free survival，PFS）为 6.6~9.7 个月。

表 1 上市 $KRAS^{G12C}$ 小分子抑制剂的临床试验结果

Table 1 Clinical results of approved $KRAS^{G12C}$ small molecule inhibitors

药物通用名	研发公司	适应证	ORR（95% CI）/%	PFS（95% CI）/ 月	参考文献
sotorasib	Amgen	NSCLC	37.1（28.6~46.2）	6.6（5.1~8.2）	[15]
adagrasib	Mirati Therapeutics	NSCLC	42.9（33.5~52.6）	6.5（4.7~8.4）	[16]
fulzerasib	信达/劲方	NSCLC	49.1（39.7~58.6）	9.7（5.6~11.0）	[18]
garsorasib	益方生物/正大天晴	NSCLC	50.0（41~59）	7.6（5.6~9.7）	[19]
glecirasib	加科思/艾力斯	NSCLC	47.9（38.5~57.3）	8.2（5.2~11.1）	[20]

CI：confidence interval（置信区间）；NSCLC：non-small cell lung cancer（非小细胞肺癌）；ORR：objective response rate（客观缓解率）；PFS：progression free survival（无进展生存期）

作为针对 *KRAS* 基因突变进行抗肿瘤药物研发的首个突破领域，$KRAS^{G12C}$ 抑制剂目前已有 5 款药物获批上市，另有多款靶向抑制剂正处于临床研究阶段（见表 2）。相关系统性综述文献已对该类小分子药物的研发进展进行了全面总结 [21]。

从作用机制来看，$KRAS^{G12C}$ 抑制剂分子结构中均含有亲电活性的丙烯酰胺基团，可与突变蛋白第 12 位密码子产生的 Cys 残基发生共价加成反应，从而将 KRAS 蛋白锁定于与 GDP 结合的失活状态。值得关注的是，BridgeBio Pharma 公司研发的新一代 $KRAS^{G12C}$ 突变靶向抑制剂 BBO-8520[22]（见表 2），突破了传统抑制剂仅作用于 GDP 失活状态的局限性，能够同时抑制蛋白的非活性和活性 2 种构象状态。

如图 2 所示，在对 KRAS 蛋白具有一定亲和力的苗头化合物 **1** 的结构基础上，引入丙烯酰胺弹头基团后得到的化合物 **2**，对 5′-鸟苷酰亚胺二磷酸（5′-guanylyl imidodiphosphate，GppNHp；GTP 非水解类似物，可维持蛋白活性构象）结合态蛋白显示出一定抑制活性（IC_{50}=140 nmol·L^{-1}）。通过进一步对喹唑啉环 2 位、4 位及 7 位取代基团进行结构修饰，最终获得的化合物 **3**（BBO-8520）对 GppNHp 结合态蛋白的抑制活性显著提升（IC_{50}=26 nmol·L^{-1}）。

在针对索托拉西布（sotorasib）和阿达拉西布（adagrasib）耐药模型的研究中发现，当出现 $KRAS^{G12C}$ 基因扩增以及受体酪氨酸激酶激活等耐药机制时，BBO-8520 仍能展现出抗肿瘤活性。如前文所述，*KRAS* 的点突变会导致 GTP 结合型 KRAS 水平升高，进而引发细胞生长失控。因此，对 KRAS 活性状态的有效抑制，有望成为进一步提升该类药物临床疗效的优化方向。

表 2 靶向 KRAS 的临床在研小分子药物概况

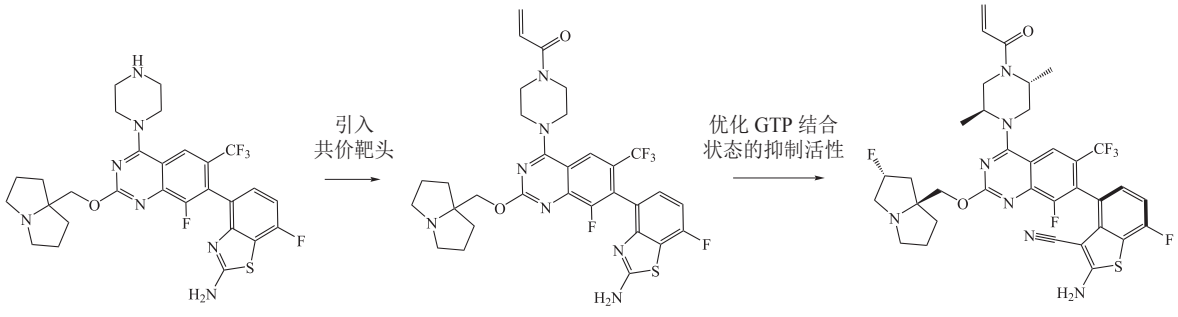
Table 2 Small-molecule drugs targeting KRAS under clinical investigation

化合物名称	研发公司	适应证	临床阶段	药物类型
divarasib（GDC-6036）	罗氏/基因泰克	NSCLC	Ⅱ/Ⅲ期	$KRAS^{G12C}$ 抑制剂
JDQ443	诺华	NSCLC	Ⅱ/Ⅲ期	$KRAS^{G12C}$ 抑制剂
BBO-8520	BridgeBio Pharma	NSCLC	Ⅰ期	$KRAS^{G12C}$ 抑制剂

续表 2

化合物名称	研发公司	适应证	临床阶段	药物类型
LY3537982	礼来	NSCLC	Ⅰ期	$KRAS^{G12C}$ 抑制剂
BI 1823911	勃林格殷格翰	NSCLC	Ⅰ期	$KRAS^{G12C}$ 抑制剂
MK-1084	默沙东	NSCLC/结直肠癌	Ⅰ期	$KRAS^{G12C}$ 抑制剂
JNJ-74699157（ARS 3248）	杨森	NSCLC	Ⅰ期	$KRAS^{G12C}$ 抑制剂
ZG19018	泽璟生物	NSCLC 等实体瘤	Ⅰ期	$KRAS^{G12C}$ 抑制剂
FMC-376	Frontier Medicines	实体瘤	Ⅰ期	$KRAS^{G12C}$ 抑制剂
GEC-255	健艾仕生物	NSCLC	Ⅰ期	$KRAS^{G12C}$ 抑制剂
RMC-6291	Revolution Medicines	NSCLC	Ⅰ期	$KRAS^{G12C}$ 分子胶
MRTX1133	Mirati Therapeutics	胰腺癌等实体瘤	Ⅰ期	$KRAS^{G12D}$ 抑制剂
HRS-4642	恒瑞	胰腺癌等实体瘤	Ⅱ期	$KRAS^{G12D}$ 抑制剂
LY3962673	礼来	胰腺癌等实体瘤	Ⅰ期	$KRAS^{G12D}$ 抑制剂
RNK08954	珅诺生物	胰腺癌等实体瘤	Ⅰ期	$KRAS^{G12D}$ 抑制剂
QLC1101	齐鲁制药	胰腺癌等实体瘤	Ⅰ期	$KRAS^{G12D}$ 抑制剂
TSN1611	泰励生物	胰腺癌等实体瘤	Ⅰ/Ⅱ期	$KRAS^{G12D}$ 抑制剂
GFH375	劲方	胰腺癌等实体瘤	Ⅰ/Ⅱ期	$KRAS^{G12D}$ 抑制剂
AZD0022	阿斯利康	胰腺癌等实体瘤	Ⅰ/Ⅱ期	$KRAS^{G12D}$ 抑制剂
AST2169	艾力斯	胰腺癌等实体瘤	Ⅰ期	$KRAS^{G12D}$ 抑制剂
ASP3082	安斯泰来	胰腺癌等实体瘤	Ⅰ期	$KRAS^{G12D}$ PROTAC
RMC-6236	Revolution Medicines	胰腺癌等实体瘤	Ⅰ期	泛 RAS 分子胶
RMC-9805	Revolution Medicines	胰腺癌等实体瘤	Ⅰ期	$KRAS^{G12D}$ 分子胶
JAB-23E73	加科思	胰腺癌等实体瘤	Ⅰ期	泛 KRAS 抑制剂
BGB-53038	百济神州	胰腺癌等实体瘤	Ⅰ期	泛 KRAS 抑制剂
BI3706674	勃林格殷格翰	胰腺癌等实体瘤	Ⅰ期	泛 KRAS 抑制剂
PF-07934040	辉瑞	胰腺癌等实体瘤	Ⅰ期	泛 KRAS 抑制剂
LY-4066434	礼来	胰腺癌等实体瘤	Ⅰ期	泛 KRAS 抑制剂
YL-17231	璎黎药业	胰腺癌等实体瘤	Ⅰ期	泛 KRAS 抑制剂

NSCLC：non-small cell lung cancer（非小细胞肺癌）；*KRAS*：Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog（Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物）；*RAS*：rat sarcoma viral oncogene homolog（大鼠肉瘤病毒癌基因同源物）；PROTAC：proteolysis-targeting chimera（蛋白降解靶向嵌合体）



1

2
GppNHp IC_{50}=140 nmol · L^{-1}

3 (BBO-8520)
GppNHp IC_{50}=26 nmol · L^{-1}

GppNHp：5′-guanylyl imidodiphosphate（5′-鸟苷酰亚胺二磷酸）；GTP：guanosine triphosphate（鸟苷三磷酸）

图 2 GDP(OFF) 以及 GTP(ON) 双状态的 $KRAS^{G12C}$ 抑制剂 BBO-8520 的发现

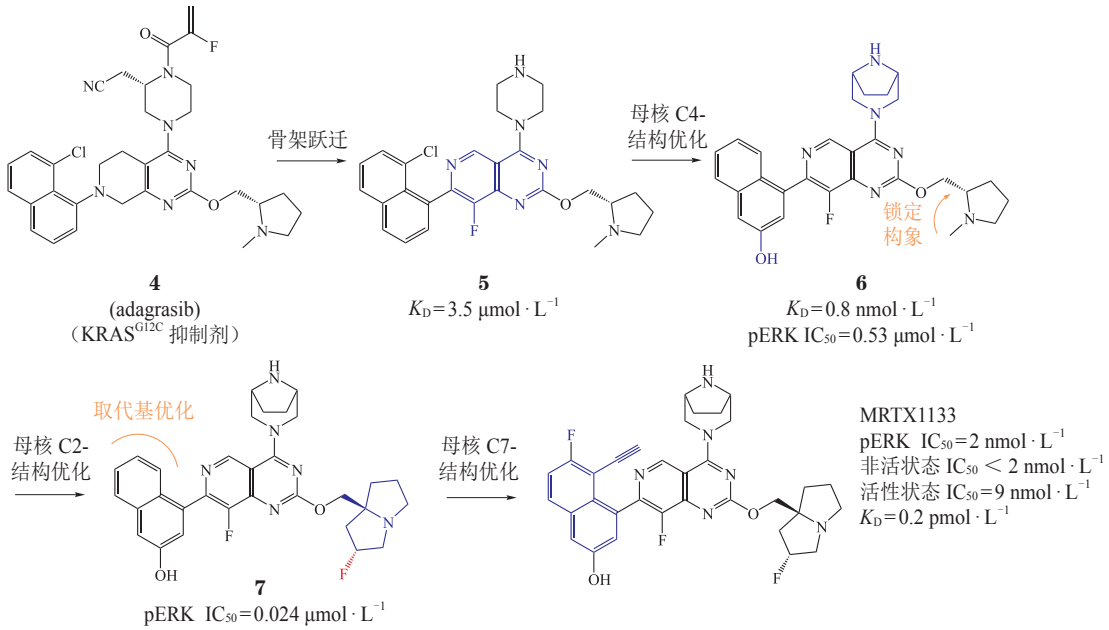
Figure 2 Discovery of the GDP(OFF)-GTP(ON) dual-state $KRAS^{G12C}$ inhibitor BBO-8520

2.2 $KRAS^{G12D}$ 抑制剂

$KRAS^{G12D}$ 是 *KRAS* 驱动肿瘤中最常见的突变类型，在胰腺癌、结直肠癌等难治性恶性肿瘤中发生率尤其高。借鉴靶向 switch II 变构位点的 $KRAS^{G12C}$ 抑制剂的成功经验，开发可特异性靶向天冬氨酸（aspartic acid，Asp）的药效团，已成为新型 $KRAS^{G12D}$ 抑制剂的研发策略。

MRTX1133 是具有代表性的高效选择性

KRAS^{G12D}抑制剂，其药物化学优化过程如图3所示[23]。Mirati 公司以其 KRAS^{G12C} 抑制剂 adagrasib（**4**）为基础，通过骨架跃迁获得新型吡啶并嘧啶杂环骨架。该骨架 6 位的氮原子可与蛋白精氨酸（arginine，Arg）68 形成氢键相互作用，同时引入的碱性哌嗪基团能与 Asp 侧链羧基形成盐桥相互作用，由此得到的苗头化合物 **5**，对 GDP-KRAS^{G12D} 的亲和力（K_D=3.5 μmol·L^{-1}）较野生型表现出 10 倍的选择性。在化合物 **5** 的基础上，研究进一步优化哌嗪基团以增强靶向能力，并在萘环引入酚羟基以增加与蛋白的氢键相互作用，所得化合物 **6** 不仅选择性得到提升，还能有效抑制 *KRAS*^{G12D} 突变的 AGS 细胞中 KRAS 介导的信号传导，细胞内磷酸化细胞外信号调节激酶（phosphorylated extracellular signal-regulated kinase，pERK）的水平得到抑制（IC_{50}=0.53 μmol·L^{-1}）。随后，通过将甲基吡咯烷环化锁定构象并引入手性氟原子，获得的双环吡咯里西啶类似物 **7** 进一步增强了细胞活性（pERK IC_{50}=0.024 μmol·L^{-1}）。最后，化合物 **7** 的萘环引入氟和乙炔基取代以适应疏水口袋，得到化合物 MRTX1133（pERK IC_{50}=2 nmol·L^{-1}）。该化合物对 KRAS^{G12D} 的 K_D 低至 0.2 pmol·L^{-1}（对野生型 KRAS 的 K_D 为 140 nmol·L^{-1}），且能同时抑制蛋白的非活状态（IC_{50}＜2 nmol·L^{-1}）和活性状态（IC_{50}=9 nmol·L^{-1}）。研究显示，MRTX1133 在多种 *KRAS*^{G12D} 突变的细胞系来源和患者来源异种移植动物模型中均表现出显著的肿瘤消退效果，并已于 2023 年 2 月正式启动Ⅰ期临床试验招募。



KRAS：Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog（Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物）；pERK：phosphorylated extracellular signal-regulated kinase（磷酸化细胞外信号调节激酶）

图 3 代表性 KRAS^{G12D} 抑制剂 MRTX1133 的优化

Figure 3 Optimization of the representative KRAS^{G12D} inhibitor MRTX1133

MRTX1133 因药代动力学性质较差，难以口服吸收，而未能推进至Ⅱ期临床试验[24]。其结构中的桥环哌嗪基团与萘酚羟基作为氢键供体，可能对化合物的理化性质及膜通透性产生不利影响，但其同时也是维持抑制活性的关键基团。为平衡活性与成药性之间的关系，研究者通过前药策略设计了一系列氨基甲酸酯类衍生物，以掩蔽哌嗪环的 NH 氢键供体[25]。其中化合物 **8**（见图 4）显著改善了膜通透性，并在胃肠道环境中保持稳定，进入血浆后可有效释放原药。与原型药相比，化合物 **8** 在小鼠体内具有更高的血浆暴露量［药-时曲线下面积（area under the curve，AUC）达 1 501 μg·h·L^{-1}］，并表现出一定的经口生物利用度（bioactivity，F=6.7%），且能在肿瘤部位富集并释放原药；在肿瘤模型中，化合物 **8** 以 126 mg·kg^{-1} 剂量每日 2 次经口给药，肿瘤生长抑制率（tumor growth inhibition，TGI）可达 54%。

与此同时，笔者课题组以 MRTX1133 为先导化合物，通过对苄氧位潜在代谢位点进行氘代修饰，并以三级胺侧链取代桥环哌嗪结构以减少 NH 氢键供体，获得了具有偕二氟烯基取代的化合物 **9**[26]。该化合物在保持对 KRAS^{G12D} 高效选择性抑制活性的同时，显著提升了血浆暴露量（AUC=562 μg·h·L^{-1}），在 AsPC-1 小鼠移植瘤模型中 TGI 达 68%。

Incyte 公司基于其独特的三环骨架，通过系

统性优化（包括去除末端易代谢酚羟基、调节化合物碱性及刚性等策略），成功开发出化合物 INCB159020（**10**）[27]。尽管该化合物在细胞实验中仅表现出中等抑制活性（pERK IC_{50}=331 nmol·L^{-1}），但在非人灵长类动物中以 1.5 mg·kg^{-1} 剂量经口给药时，展现出良好的经口生物利用度（F=42%）。作为目前已报道的具有优异药代动力学性质的 $KRAS^{G12D}$ 抑制剂，INCB159020 为后续开发成药性更佳的 KRAS 抑制剂提供了重要的参考。

如图 4 所示，基于利用碱性盐桥靶向突变型 Asp12 的设计策略，后续还报道了多种新型骨架化合物，例如四氢吡啶并嘧啶类化合物 TH-Z835（**11**）[28] 和噻吩并嘧啶类化合物 KD-8（**12**）[29]。此外，恒瑞公司开发的 HRS-4642（**13**）是一种可同时靶向蛋白 ON 状态和 OFF 状态的新型多环骨架 $KRAS^{G12D}$ 抑制剂 [7]。该药物在 $KRAS^{G12D}$ 突变细胞系中可高效抑制 MEK 与 ERK 磷酸化，并选择性抑制突变细胞生长，IC_{50} 为 0.55～66 nmol·L^{-1}。在临床前动物模型中，HRS-4642 以剂量依赖方式抑制胰腺癌、结直肠癌及肺腺癌等异种移植瘤的生长，且每周 1 次静脉注射即可产生显著的肿瘤抑制效果。目前，HRS-4642 已进入Ⅰ期临床试验，初步数据显示，9 例受试患者中 2 例达到部分缓解，7 例病情稳定。为克服潜在的耐药性挑战，研究者通过成簇的规律间隔短回文重复序列（clustered regularly interspaced short palindromic repeats，CRISPR）/CRISPR 相关蛋白 9（CRISPR-associated protein 9，Cas9）筛选发现，HRS-4642 与蛋白酶体抑制剂卡非佐米（carfilzomib）联合使用可显著增强抗肿瘤活性，产生协同效应。

此外，共价策略亦被应用于 $KRAS^{G12D}$ 抑制剂的设计与发现研究中。化合物 YK-8S（**14**）是一类基于环氧乙烷亲电弹头的 $KRAS^{G12D}$ 抑制剂，在 1 mmol·L^{-1} 浓度下孵育 6 小时后，对 $KRAS^{G12D}$ 和 $KRAS^{G12C}$ 的共价修饰率分别达 76% 和 100%，且对 AGS 细胞的 IC_{50} 为 940 nmol·L^{-1} [30]。Shokat 研究组采用化学性质更稳定的 β-内酯作为弹头，设计了 $KRAS^{G12D}$ 共价抑制剂，其中化合物 **15** 可与结合 GDP 或 GTP 的 2 种状态的 $KRAS^{G12D}$ 蛋白发生共价结合，对 Ba/F3 $KRAS^{G12D}$ 细胞表现出一定的生长抑制活性（IC_{50}=72 nmol·L^{-1}）；在 SW1990 异种移植瘤模型中，以 50 mg·kg^{-1} 剂量给药时亦展现出体内抗肿瘤活性 [31]。尽管此类 $KRAS^{G12D}$ 共价抑制剂相较于现有非共价类抑制剂，在活性及成药性方面未体现出显著优势，但其进一步证实了在蛋白突变位点附近的作用片段引入共价反应基团是一种可行的抑制剂设计策略。

2.3 靶向其他 *KRAS* 突变的小分子抑制剂

上述共价抑制剂策略已拓展至 $KRAS^{G12C}$ 和 $KRAS^{G12D}$ 以外的突变体。如图 5 所示，含 β-内酯的化合物 **16**[32] 和 α,β-二酮酰胺化合物 **17**[33] 可分别共价修饰 $KRAS^{G12S}$ 和 $KRAS^{G12R}$。其中，化合物 **16** 在 10 μmol·L^{-1} 浓度下与 $KRAS^{G12S}$ 蛋白孵育 10 分钟即可实现 100% 共价修饰，并对 $KRAS^{G12S}$ 突变的 A549 细胞表现出选择性抑制（IC_{50}=3.0 μmol·L^{-1}）；化合物 **17** 在 100 μmol·L^{-1} 浓度下可共价修饰 $KRAS^{G12R}$ 蛋白，但未表现出细胞抑制活性。此类化合物虽拓宽了 *KRAS* 突变的靶向范围，但其活性及成药性仍需优化，以在体内进一步验证抗肿瘤疗效。

KRAS 第 13 位（G13）突变是仅次于 G12 突变的另一大热点突变。其中，$KRAS^{G13D}$ 突变常见于晚期结直肠癌，是 G13 位点最主要的致癌点突变。基因泰克公司通过共晶结构分析发现，Asp13 相较于 12 位氨基酸更远离 switch II 口袋 [34]。据此，研究者采用片段生长策略，引入碱性氮杂四氢异喹啉基团，通过盐桥相互作用靶向 Asp13，获得的化合物 **18** 在分子水平对 $KRAS^{G13D}$ 蛋白具有抑制活性（IC_{50}=0.69 nmol·L^{-1}），较野生型 KRAS 表现出 11 倍的选择性。然而，其对 $KRAS^{G13D}$ 突变的 HCT116 细胞仅表现出微摩尔级抑制（IC_{50}=2.1 μmol·L^{-1}），这可能与化合物 **18** 仅能抑制 KRAS 的 OFF 状态有关——由于 G13D 突变的核苷酸交换效率显著提高，KRAS 更多处于活性（ON）状态。

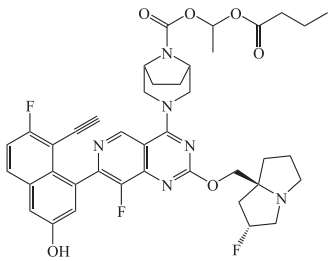
综上，目前针对 *KRAS* 多种突变的选择性抑制剂多为基于早期 $KRAS^{G12C}$ 变构抑制剂结构的衍生物，尚处于早期研究阶段，缺乏高活性、高成药性的药物进入临床试验阶段。

2.4 泛 KRAS 的小分子抑制剂

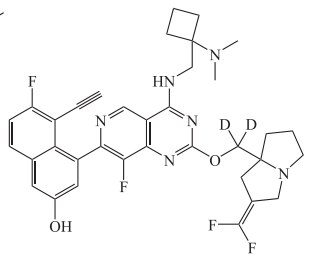
勃林格殷格翰公司基于 switch II 变构口袋开发了泛 KRAS 抑制剂（见图 6）[35]。研究团队以前期开发的 $KRAS^{G12C}$ 选择性抑制剂 BI-0474（**19**）为起始物，通过去除与 Cys 共价结合的丙烯酰胺哌嗪基团，得到化合物 **20**，其对多种 *KRAS* 突变驱动的 Ba/F3 细胞株均表现出相近的抑制活性（IC_{50} 约为 1 000 nmol·L^{-1}）。为进一步提升活性，该团队通过增强与谷氨酸（glutamic acid，Glu）62 的相互作用，并在吡啶母核 5 位引入氢键受体，设计合成得到嘧啶骨架衍生物 BI-2865（**21**），其细胞抑制活性显著提高（IC_{50} 约为 140 nmol·L^{-1}）。亲和力分析显示，化合物 **21** 对 GDP 结合型的野生型 KRAS 及多种突变体具有高亲和力（K_D 为 4.5～32 nmol·L^{-1}），且在细胞水平可有效抑制 *KRAS* 突变细胞中 ERK 和 AKT 的磷酸化。尽管化合物 **21** 对野生型 KRAS 蛋白存在抑制活性，但对 KRAS 依赖性较低的正常细

胞无明显毒性，且未显著下调其 ERK 和 AKT 磷酸化水平，表明其在细胞水平上具有一定选择性，主要抑制 KRAS 依赖性较高的肿瘤细胞增殖。经结构优化得到的螺环化合物 BI-2493（**22**）具有良好的药代动力学性质，可口服给药，且在多种 *KRAS* 突变体内模型中显著抑制肿瘤生长，无显著毒性。泛 KRAS 抑制剂针对多种 *KRAS* 突变具有广谱抗肿瘤潜力，是 *KRAS* 驱动型肿瘤治疗领域极具价值的发展方向。

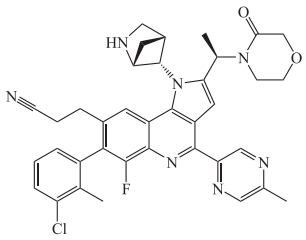
• 基于药代动力学性质优化的 $KRAS^{G12D}$ 抑制剂



8
30 mg · kg^{-1}（灌胃），
AUC=1 501 μg · h · L^{-1}
F=6.7%

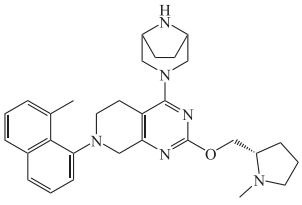


9
1 mg · kg^{-1}（静脉），
AUC=562 μg · h · L^{-1}

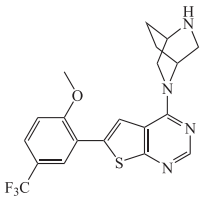


10 (INCB159020)
F=42%

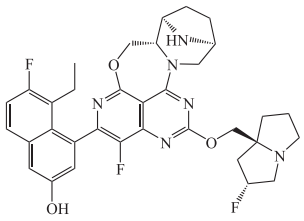
• 其他骨架代表性 $KRAS^{G12D}$ 抑制剂



11 (TH-Z835)
IC_{50}=4.4 μmol · L^{-1}

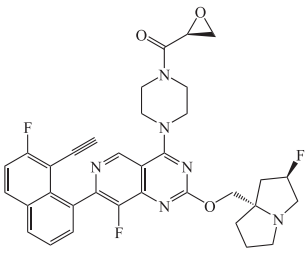


12 (KD-8)
IC_{50}=2.3 μmol · L^{-1}

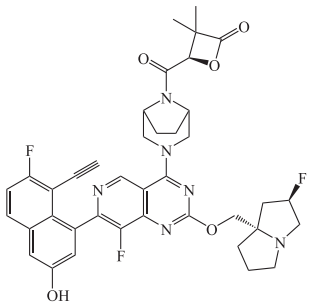


13 (HRS-4642)
IC_{50}=0.55～66 nmol · L^{-1}

• 共价 $KRAS^{G12D}$ 抑制剂



14 (YK-8S)
IC_{50}=940 nmol · L^{-1}

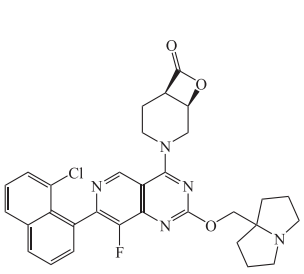


15
IC_{50}=72 nmol · L^{-1}

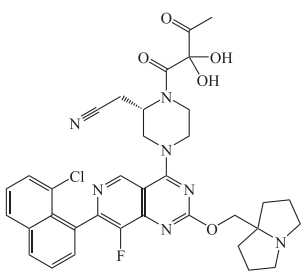
KRAS：Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog（Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物）；AUC：area under the curve（药-时曲线下面积）；*F*：bioavailability（生物利用度）

图 4 代表性 $KRAS^{G12D}$ 抑制剂

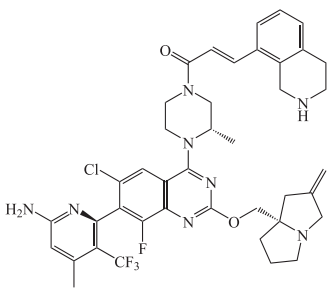
Figure 4 Representative $KRAS^{G12D}$ inhibitors



16



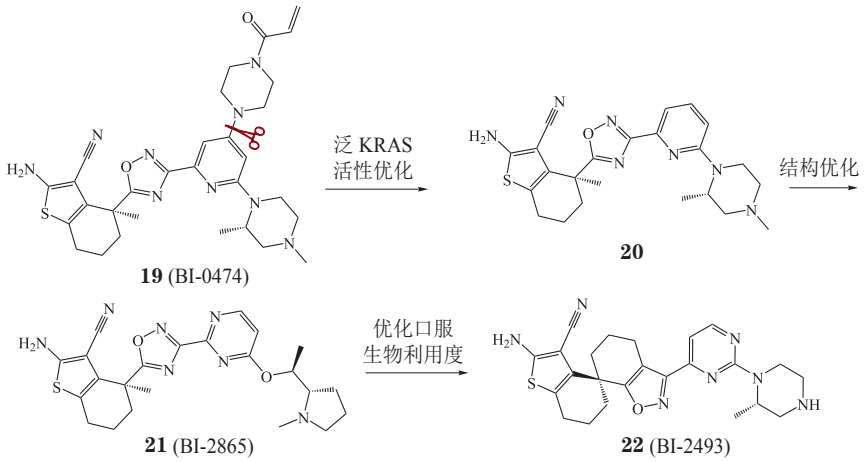
17



18

图 5 靶向其他 *KRAS* 突变的抑制剂

Figure 5 Inhibitors targeting other *KRAS* mutations



19 (BI-0474)　**20**　**21** (BI-2865)　**22** (BI-2493)

KRAS：Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog（Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物）

图 6 Switch II 变构位点的泛 KRAS 抑制剂

Figure 6 Pan-KRAS inhibitors targeting the switch II allosteric pocket

3 靶向 KRAS 的 PROTAC

3.1 靶向 $KRAS^{G12C}$ 的 PROTAC

PROTAC 是一类双功能分子，可借助细胞内固有的泛素-蛋白酶体系统选择性降解目标蛋白（protein of interest，POI）。开发基于降解而非抑制的 KRAS 靶向策略，为 *KRAS* 驱动型肿瘤的治疗提供了一种互补性方案。

Gray 研究团队利用绿色荧光蛋白（green fluorescent protein，GFP）与 $KRAS^{G12C}$ 蛋白融合表达的 GFP-$KRAS^{G12C}$ 工程细胞筛选了基于 Cereblon 蛋白（CRBN）的 PROTAC 分子，发现 1 μmol·L^{-1} 的 XY-4-88（**23**）在孵育 16 小时后可降解约 50% 的 GFP-$KRAS^{G12C}$，但对内源性 $KRAS^{G12C}$ 蛋白无降解作用[36]。其原因可能在于 CRBN 能更有效地靶向在细胞质富集的工具蛋白 GFP-KRAS，而内源性 KRAS 更倾向于定位于细胞膜及线粒体。随后，Crews 团队以 adagrasib 作为 PROTAC 的靶蛋白配体，并融合 E3 连接酶——冯·希佩尔-林道（Von Hippel-Lindau，VHL）蛋白的小分子配体，筛选得到的化合物 LC-2（**24**）成功实现了内源性 KRAS 的降解[37]。在 5 种不同的 $KRAS^{G12C}$ 细胞系中，化合物 **24** 均表现出优异的降解效果，其半数降解浓度（DC_{50}）介于 0.25～0.76 μmol·L^{-1} 之间。该化合物对抑制剂不敏感的 SW1573 细胞株也显示出良好的降解活性，这为解决 KRAS 抑制剂的耐药性问题提供了潜在思路。

作为“共价型”的 PROTAC，化合物 **24** 的作用机制依赖化学计量方式降解靶蛋白，难以充分发挥 PROTAC 的“催化”特性。针对这一问题，暨南大学陆小云研究团队将氰基取代的丙烯酰胺作为“可逆”共价弹头，旨在开发具有催化活性的 $KRAS^{G12C}$ 靶向 PROTAC 分子[38]。基于此策略，研究人员设计并筛选出 PROTAC 分子 YF-135（**25**），但其在 $KRAS^{G12C}$ 突变的 H358 细胞株中仅表现出中等降解活性（DC_{50}=3.61 μmol·L^{-1}）。这可能是由于“可逆-共价”靶头降低了 PROTAC 分子与 KRAS 蛋白的结合能力，难以诱导形成稳定的三元复合物。

PROTAC 分子较大的分子量通常被认为是成药性优化的主要瓶颈之一。南方医科大学陈建军研究团队以分子量较小的氯代联苯类 $KRAS^{G12C}$ 小分子抑制剂作为靶蛋白配体（POI 弹头），筛选获得基于 CRBN 的 PROTAC 化合物 KP-14（**26**），其分子量仅为 852，并在 H358 细胞株中实现了 DC_{50} 达 1.25 μmol·L^{-1} 的降解活性[39]。化合物 **26** 的独特之处在于其连接位点位于共价基团马来酸二酰胺的双键末端，这进一步证实了基于 CRBN 配体的 PROTAC 分子仍可靶向降解内源性 KRAS 蛋白（见图 7）。

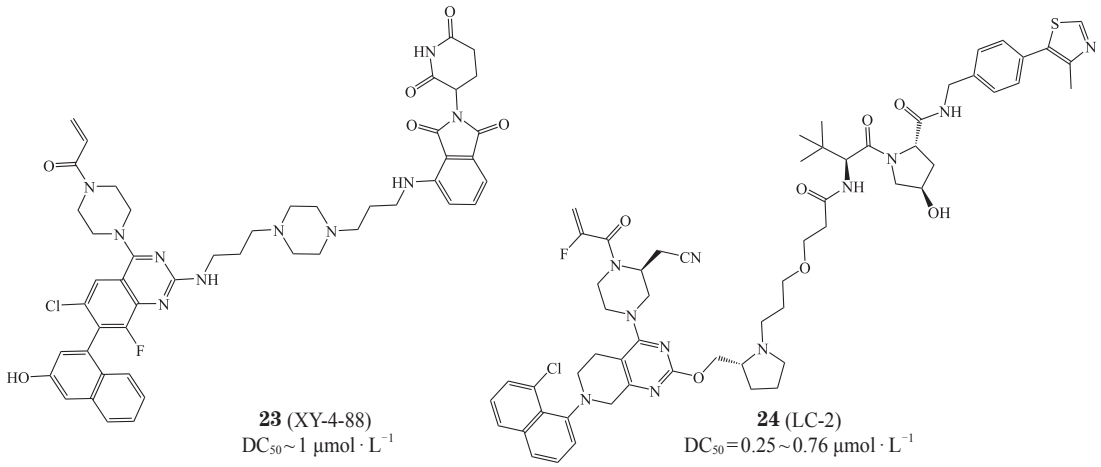
已上市的 $KRAS^{G12C}$ 抑制剂 sotorasib 也被作为靶蛋白配体用于 PROTAC 的设计。如图 8 所示，采用刚性哌啶连接链的化合物 YN14[40]（**27**）表现出最佳降解活性，在 2 株 $KRAS^{G12C}$ 突变细胞系中，其 DC_{50} 为 28 和 76 nmol·L^{-1}。在异种移植瘤小鼠模型中，每日腹腔注射 30 mg·kg^{-1} 的 YN14 可显著抑制肿瘤生长，甚至引发肿瘤消退。与此前报道的 $KRAS^{G12C}$ 靶向 PROTAC 分子相比，化合物 **27** 在体外表现出更强的降解能力（DC_{50} ＜ 100 nmol·L^{-1}），并在体内验证了 PROTAC 技术在 KRAS 靶向治疗中的潜力。

3.2 靶向 $KRAS^{G12D}$ 的 PROTAC

目前，以 $KRAS^{G12C}$ 共价抑制剂为基础设计的 PROTAC 分子，在通过共价结合诱导靶蛋白降解后，自身会随蛋白一同被清除且无法再生，因此只能以化学计量方式发挥作用，难以体现 PROTAC 特有的

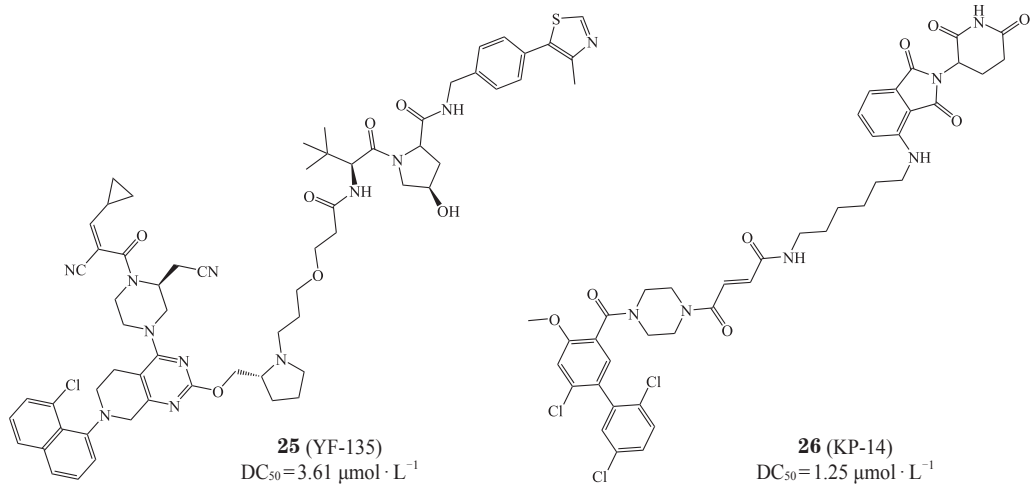
催化循环优势。相比之下，以非共价 KRAS^{G12D} 抑制剂作为配体设计 PROTAC 分子，可有效避免因共价结合导致的随靶蛋白不可逆降解而被清除的问题。如图 9 所示，化合物 **28** 在 5 种 *KRAS*^{G12D} 突变细胞中表现出优异的降解能力（DC_{50}=7～88 nmol·L^{-1}），且在非 G12D 突变细胞中未引起 KRAS 降解，显示出良好的选择性[41]。在 AsPC-1 异种移植小鼠模型中，以 50 mg·kg^{-1} 剂量每日皮下注射化合物 **28**，肿瘤生长抑制率达 68.6%。尽管其抗肿瘤活性低于抑制剂 MRTX1133，但化合物 **28** 仍可作为工具化合物，用于研究 KRAS^{G12D} 降解的生理及药理效应。

此外，安斯泰来公司开发的 ASP3082 是目前唯一进入临床阶段的 KRAS^{G12D} 靶向降解剂。临床前数据显示，ASP3082[8] 以 30 mg·kg^{-1} 剂量每周 2 次静脉注射，可显著抑制肿瘤生长甚至实现消退，且无明显毒性。因此，KRAS 靶向降解剂具有重要的临床潜力，为 *KRAS* 突变驱动型肿瘤的治疗提供了新方向。



23 (XY-4-88)
DC_{50}～1 μmol·L^{-1}

24 (LC-2)
DC_{50}=0.25～0.76 μmol·L^{-1}

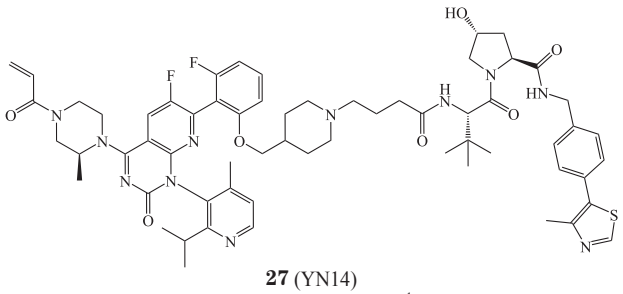


25 (YF-135)
DC_{50}=3.61 μmol·L^{-1}

26 (KP-14)
DC_{50}=1.25 μmol·L^{-1}

图 7 KRAS^{G12C}-PROTAC 分子的结构

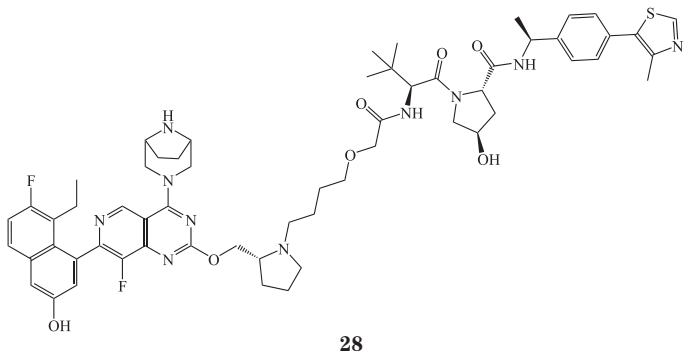
Figure 7 Structures of KRAS^{G12C}-PROTACs



27 (YN14)
DC_{50}=28～76 μmol·L^{-1}

图 8 基于配体 sotorasib 的 KRAS^{G12C}-PROTAC 分子的结构

Figure 8 Structures of KRAS^{G12C}-PROTACs based on sotorasib



28

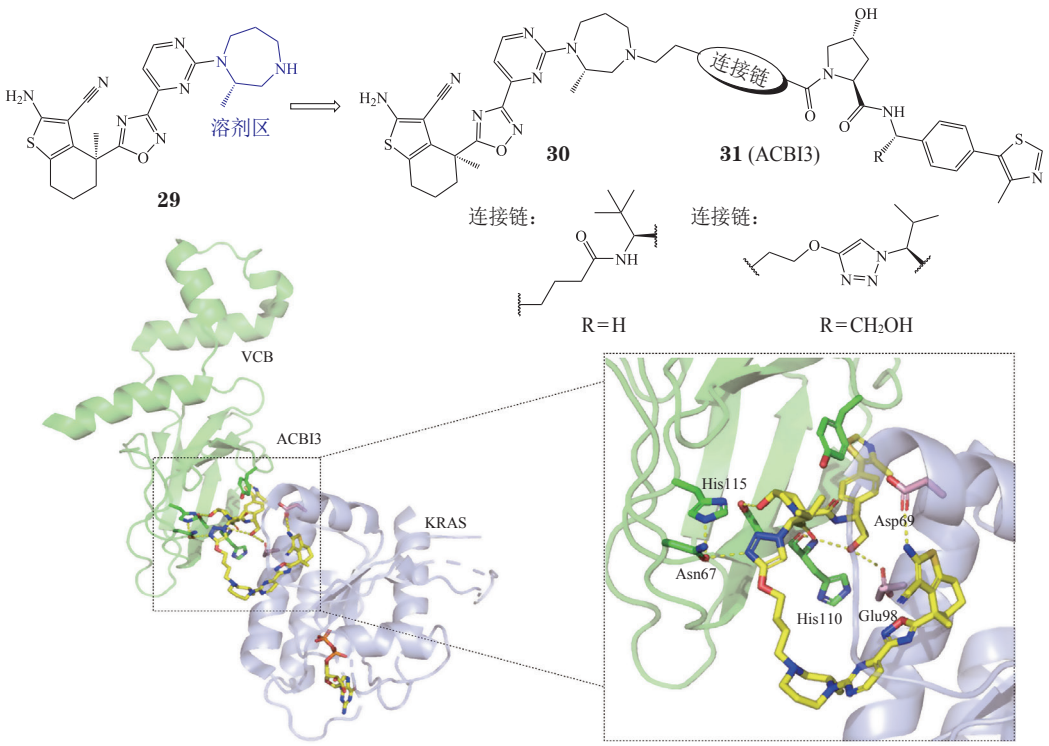
DC_{50}=7～88 nmol·L^{-1}

图 9 靶向 $KRAS^{G12D}$ 的 PROTAC

Figure 9 PROTAC targeting $KRAS^{G12D}$

3.3 泛 KRAS 的 PROTAC

基于泛 KRAS 抑制剂 **29**，研究人员在其溶剂暴露区的高哌嗪末端通过碳链连接 VHL 配体，合成了一系列 PROTAC 化合物 [42]。其中，化合物 **30** 对 $KRAS^{G12D}$ 突变的 GP5d 细胞（DC_{50}=32 nmol·L^{-1}）和 $KRAS^{G12V}$ 突变的 SW-620 细胞（DC_{50}=278 nmol·L^{-1}）均表现出降解活性。研究组进一步优化了先导分子 **30**，以刚性三氮唑替换酰胺键连接位点，并在苄位引入手性羟甲基，得到化合物 ACBI3（**31**）。冷冻电镜结构（PDB：8QVU）分析显示，三氮唑通过水分子参与氢键网络，羟甲基则与冯·希佩尔-林道-伸长素 C-伸长素 B（Von Hippel-Lindau-Elongin C-Elongin B，VCB）蛋白复合物的组氨酸（histidine，His）110 及 KRAS 的 Glu98 形成氢键相互作用。在 GP2D30 异种移植小鼠模型中，化合物 **31** 以 30 mg·kg^{-1} 剂量即可诱导肿瘤消退（见图 10）。



KRAS：Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog（Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物）；VCB：Von Hippel-Lindau-Elongin C-Elongin B（冯·希佩尔-林道-伸长素 C-伸长素 B 复合物）

图 10 泛 KRAS PROTAC 化合物 ACBI3 的发现

Figure 10 Discovery of pan-KRAS PROTAC ACBI3

4 靶向 KRAS 的分子胶

分子胶是一类单价小分子，可诱导 2 种或多种不同蛋白质结合形成多元复合物，进而发挥多种生物学效应，如稳定蛋白质复合物或诱导靶蛋白降解等。与传统小分子抑制剂不同，分子胶通过诱导蛋白质复合物的形成，降低了对特定蛋白口袋亲和力

的依赖，进而减少了对 KRAS 作用口袋的依赖程度。

如图 11 所示，Revolution 公司基于亲环蛋白 A（cyclophilin A，CypA）配体 sanglifehrin A 的结构简化类似物 **32**，通过吲哚片段多取代对化合物进行大环化，并引入丙烯酰胺作为共价反应片段，得到化合物 **33**[43]。该化合物与 CypA 和 KRAS 能形成三元复合物，从而抑制 $KRAS^{G12C}$ 的功能，IC_{50} 为 52 nmol·L^{-1}，对 $KRAS^{G12C}$ 的选择性是野生型的 10 倍。进一步优化共价基团后，丙炔基酰胺类似物 **34** 显示出更高的活性（IC_{50}=28 nmol·L^{-1}）以及选择性（对 $KRAS^{G12C}$ 的选择性是野生型的 39 倍）。通过限制构象螺环化所得的化合物 RMC-4998（**35**）或 CypA 蛋白在单独存在条件下均不能结合 $KRAS^{G12C}$，但化合物 **35** 可先与 CypA 结合改变其构象，进而与 $KRAS^{G12C}$ 共价结合形成三元复合物，且该复合物在生理条件下能稳定存在。同时，分子胶化合物可与 $KRAS^{G12C}$ 抑制剂 sotorasib 和 adagrasib 耐药的 $KRAS^{G12C/Y96D}$ 突变体结合，从而克服耐药性[44]。

进一步优化得到的化合物 RMC-6291（**36**）[43]，对所测试的一系列 $KRAS^{G12C}$ 突变细胞均具有显著的抑制活性，中位 IC_{50} 为 0.107 nmol·L^{-1}，对野生型的选择性高达 13 500 倍，优于上市药物 adagrasib（IC_{50}=5.75 nmol·L^{-1}，对野生型选择性为 316 倍）。在多种移植瘤动物模型中，化合物 **36** 可显著诱导肿瘤消退，且未观察到明显的毒性和副作用，目前该化合物已进入Ⅰ期临床试验。

总之，这种基于诱导其他内源性蛋白参与形成复合物，进而抑制靶蛋白功能的新型“药物-靶标”作用模式而设计的分子胶，在难靶蛋白 *KRAS* 驱动的疾病治疗中具有较高的创新性和巨大的研究潜力。同时，该类化合物可选择性作用于致癌驱动的 KRAS 活性（ON）状态。根据最新报道，该类化合物还可重塑 KRAS 的 GTP 水解功能，促进其恢复到非活状态，从而有效阻断下游信号通路的激活[45]。针对 KRAS 选择性优化获得的类似结构的 $KRAS^{G12D}$ 分子胶（**37**）[46] 和泛 RAS 分子胶 RMC-6236（**38**）[47]，目前正在 *KRAS* 突变实体瘤患者中进行Ⅰ期和Ⅲ期临床研究（见图 12）。

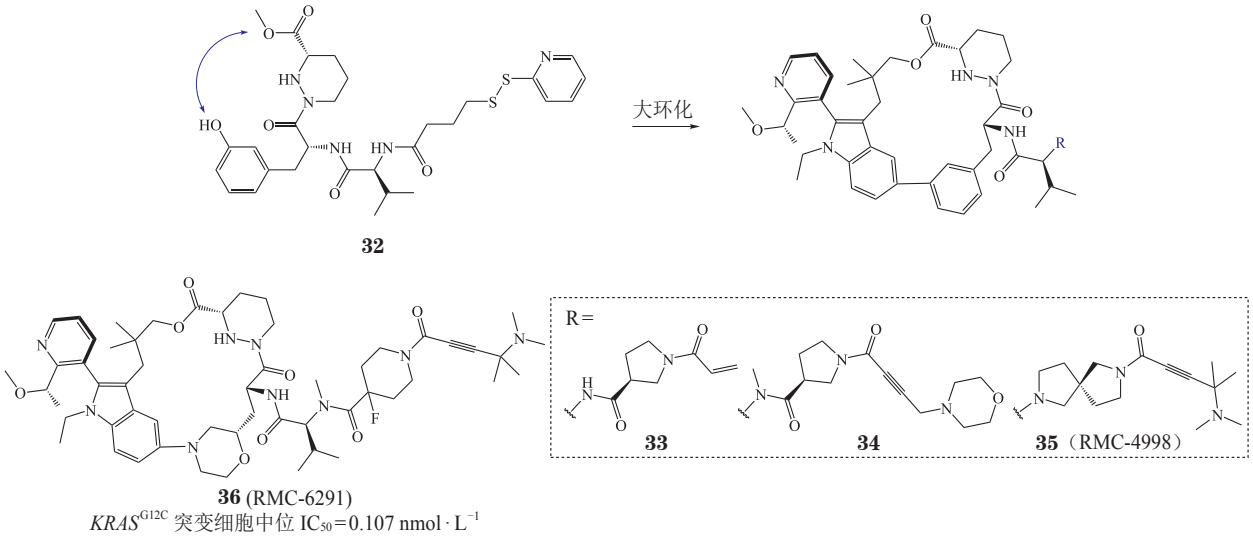


图 11 $KRAS^{G12C}$ 分子胶的优化

Figure 11 Optimization of $KRAS^{G12C}$ molecular glues

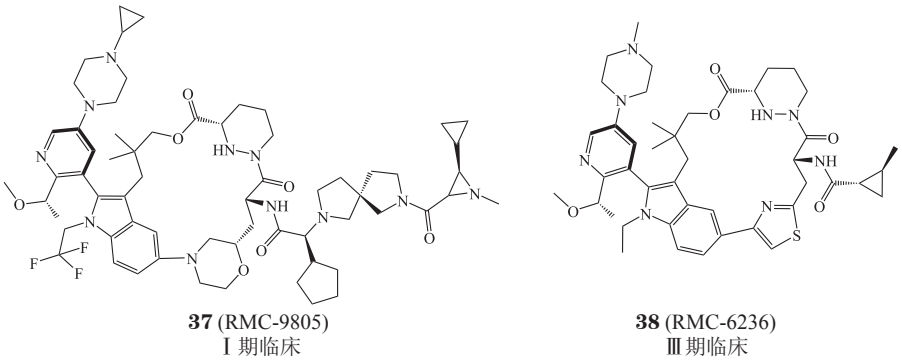


图 12 临床在研 KRAS 分子胶化合物

Figure 12 Molecular glues targeting KRAS under clinical investigation

5 总结与展望

KRAS 作为高频突变的致癌基因，自发现以来的 30 余年里长期缺乏有效靶向药物，KRAS 蛋白被公认为典型的“难成药”靶标。近年来，针对 $KRAS^{G12C}$ 突变的 switch II 变构口袋设计的抑制剂（如 sotorasib 和 adagrasib），通过与突变 Cys 残基共价结合，将 KRAS 锁定于失活构象，已成功获 FDA 批准用于 $KRAS^{G12C}$ 突变 NSCLC 的治疗。近期，我国制药企业研发的 3 款 $KRAS^{G12C}$ 抑制剂也已获得国家药品监督管理局药品审评中心的批准。这些突破推动了针对其他 KRAS 突变（如 G12D，G12S，G12R 及 G13D 等）的抑制剂研发，使其成为肿瘤靶向治疗领域的研究热点。开发可广泛靶向多种 KRAS 突变（泛 KRAS）且具有理想治疗指数的抑制剂，具有重要临床价值。近期，勃林格殷格翰公司研发的 BI-2493 等泛 KRAS 抑制剂可靶向多种 KRAS 突变体，且在临床前动物模型中展现出良好的耐受性。此外，PROTAC 降解剂、分子胶等新技术通过“化学诱导邻近”机制，可诱导内源性蛋白与 KRAS 相互作用，进而降解靶蛋白或阻断其与效应蛋白的结合。与传统抑制剂依赖“占据功能位点”的策略不同，这些技术对蛋白结合口袋的依赖性更低，特别适用于 KRAS 这类“难靶蛋白”的功能干预，并在克服耐药性方面显示出潜在优势。

随着对 *KRAS* 与肿瘤关系的深入探索及多样化靶向策略的发展，越来越多的 KRAS 靶向抗肿瘤药物方案被提出。KRAS 靶向小分子药物的研发仍是抗癌药物领域的一大热点。借助高通量筛选、虚拟筛选和人工智能辅助药物设计技术，有望发现更多兼具优异活性和成药性的 KRAS 抑制剂。尽管 KRAS 在核苷酸交换因子存在下会在 GDP 与 GTP 结合形式间循环，但平衡向活性状态的偏移可能限制选择性靶向 GDP 结合态药物的效能。因此，深入探索靶向活性状态的功能抑制剂具有重要意义，而作用于活性状态的 KRAS 分子胶类降解剂也凸显出其分子机制上的优势。尽管 $KRAS^{G12C}$ 抑制剂取得临床成功，获得性耐药仍是重大挑战，其机制包括影响抑制剂结合的 KRAS 二次突变（如 Y96C，H95D）及上游受体酪氨酸激酶的适应性反馈激活等。为突破这些限制，深入解析耐药的生物学机制，对指导新一代 KRAS 抑制剂及联合用药方案的理性设计至关重要。KRAS 抑制剂与其他治疗手段（如免疫疗法、其他靶向疗法等）的联合应用也在被广泛探索中，其协同增效作用尚待临床进一步验证。

总之，KRAS 靶向小分子药物不仅推动了难靶向蛋白的药物发现进程，更为携带 *KRAS* 不同突变的癌症患者带来了治疗希望。而靶向 *KRAS* 多种突变的选择性抑制剂、泛抑制剂及降解剂等的发现，必将推动 KRAS 靶向抗肿瘤药物研究迈向新的高潮。

[参考文献]

[1] Der C J, Krontiris T G, Cooper G M. Transforming genes of human bladder and lung carcinoma cell lines are homologous to the ras genes of Harvey and Kirsten sarcoma viruses[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1982, 79(11): 3637–3640.

[2] Liu P, Wang Y, Li X. Targeting the untargetable KRAS in cancer therapy[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2019, 9(5): 871–879.

[3] 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.

[4] 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.

[5] Vasta J D, Peacock D M, Zheng Q, *et al*. KRAS is vulnerable to reversible switch-II pocket engagement in cells[J]. *Nat Chem Biol*, 2022, 18(6): 596–604.

[6] 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.

[7] Zhou C, Li C, Luo L, *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.

[8] Tolcher A W, Park W, Wang J S, *et al*. Trial in progress: a phase 1, first-in-human, open-label, multicenter, dose-escalation and dose-expansion study of ASP3082 in patients with previously treated advanced solid tumors and *KRAS* G12D mutations[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(4_suppl): TPS764.

[9] 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 RAS^{MULTI}(ON) inhibitor[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(4_suppl): 591.

[10] Lu S, Jang H, Muratcioglu S, *et al*. Ras conformational ensembles, allostery, and signaling[J]. *Chem Rev*, 2016, 116(11): 6607–6665.

[11] Ahearn I M, Haigis K, Bar-Sagi D, *et al*. Regulating the regulator: post-translational modification of RAS[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*,

2011, 13(1): 39–51.

[12] Samatar A A, Poulikakos P I. Targeting RAS-ERK signalling in cancer: promises and challenges[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2014, 13(12): 928–942.

[13] LoRusso P M. Inhibition of the PI3K/AKT/mTOR pathway in solid tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(31): 3803–3815.

[14] 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.

[15] 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.

[16] 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.

[17] Hallin J, Engstrom L D, 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(1): 54–71.

[18] Zhou Q, Meng X, Sun L, *et al*. Efficacy and safety of KRAS^{G12C} inhibitor IBI351 monotherapy in patients with advanced NSCLC: results from a phase 2 pivotal study[J]. *J Thorac Oncol*, 2024, 19(12): 1630–1639.

[19] Li Z, Dang X, Huang D, *et al*. Garsorasib in patients with KRAS^{G12C}-mutated non-small-cell lung cancer in China: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2024, 12(8): 589–598.

[20] Shi Y, Fang J, Xing L, *et al*. Glecirasib in KRAS^{G12C}-mutated nonsmall-cell lung cancer: a phase 2b trial[J]. *Nat Med*, 2025, 31(3): 894–900.

[21] 李慧丽 , 姜飞 , 任继威 , 等 . KRAS 及其抑制剂的研究进展 [J]. 药学进展, 2020, 44(1): 43–55.

[22] Maciag A E, Stice J P, Wang B, *et al*. Discovery of BBO-8520, a first-in-class direct and covalent dual inhibitor of GTP-bound (ON) and GDP-bound (OFF) KRAS^{G12C}[J]. *Cancer Discov*, 2025, 15(3): 578–594.

[23] Wang X, 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.

[24] Armstrong M. Bristol exits KRAS G12D[EB/OL]. (2025-03-05) [2025-07-24].https://www.oncologypipeline.com/apexonco/bristol-exits-kras-g12d.

[25] Ji X, Li Y, Kong X, *et al*. Discovery of prodrug of MRTX1133 as an oral therapy for cancers with KRAS^{G12D} mutation[J]. *ACS Omega*, 2023, 8(7): 7211–7221.

[26] Xiao X, Feng J, Ma J, *et al*. Design, synthesis, and pharmacological evaluation of multisubstituted pyrido [4,3-*d*] pyrimidine analogues bearing deuterated methylene linkers as potent KRAS^{G12D} inhibitors[J]. *J Med Chem*, 2023, 66(22): 15524–15549.

[27] Ye Q, Shvartsbart A, Li Z, *et al*. Discovery of INCB159020, an orally bioavailable KRAS G12D inhibitor[J]. *J Med Chem*, 2025, 68(2): 1924–1939.

[28] Mao Z, Xiao H, Shen P, *et al*. KRAS(G12D) can be targeted by potent inhibitors *via* formation of salt bridge[J]. *Cell Discov*, 2022, 8(1): 5.

[29] Li L, Liu J, Yang Z, *et al*. Discovery of thieno [2,3-*d*] pyrimidine-based KRAS G12D inhibitors as potential anticancer agents *via* combinatorial virtual screening[J]. *Eur J Med Chem*, 2022, 233: 114243.

[30] Yu Z, He X, Wang R, *et al*. Simultaneous covalent modification of K-ras(G12D) and K-ras(G12C) with tunable oxirane electrophiles[J]. *J Am Chem Soc*, 2023, 145(37): 20403–20411.

[31] Zheng Q, Zhang Z, Guiley K Z, *et al*. Strain-release alkylation of Asp12 enables mutant selective targeting of K-Ras-G12D[J]. *Nat Chem Biol*, 2024, 20(9): 1114–1122.

[32] Zhang Z, Guiley K Z, Shokat K M. Chemical acylation of an acquired serine suppresses oncogenic signaling of K-Ras(G12S)[J]. *Nat Chem Biol*, 2022, 18(11): 1177–1183.

[33] Zhang Z, Morstein J, Ecker A K, *et al*. Chemoselective covalent modification of K-ras(G12R) with a small molecule electrophile[J]. *J Am Chem Soc*, 2022, 144(35): 15916–15921.

[34] Nilewski C, Labadie S, Wei B, *et al*. Structure-based design and evaluation of reversible KRAS G13D inhibitors[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2024, 15(1): 21–28.

[35] Kim D, Herdeis L, Rudolph D, *et al*. Pan-KRAS inhibitor disables oncogenic signalling and tumour growth[J]. *Nature*, 2023, 619(7968): 160–166.

[36] Zeng M, Xiong Y, Safaee N, *et al*. Exploring targeted degradation strategy for oncogenic KRAS^{G12C}[J]. *Cell Chem Biol*, 2020, 27(1): 19–31.e6.

[37] Bond M J, Chu L, Nalawansha D A, *et al*. Targeted degradation of oncogenic KRAS^{G12C} by VHL-recruiting PROTACs[J]. *ACS Cent Sci*, 2020, 6(8): 1367–1375.

[38] Yang F, Wen Y, Wang C, *et al*. Efficient targeted oncogenic KRAS^{G12C} degradation *via* first reversible-covalent PROTAC[J]. *Eur J Med*

Chem, 2022, 230: 114088.

[39] Li L, Wu Y, Yang Z, *et al*. Discovery of KRas G12C-IN-3 and Pomalidomide-based PROTACs as degraders of endogenous KRAS^{G12C} with potent anticancer activity[J]. *Bioorg Chem*, 2021, 117: 105447.

[40] Yang N, Fan Z, Sun S, *et al*. Discovery of highly potent and selective KRAS^{G12C} degraders by VHL-recruiting PROTACs for the treatment of tumors with KRAS^{G12C}-Mutation[J]. *Eur J Med Chem*, 2023, 261: 115857.

[41] Zhou C, Fan Z, Gu Y, *et al*. Design, synthesis, and biological evaluation of potent and selective PROTAC degraders of oncogenic KRAS^{G12D}[J]. *J Med Chem*, 2024, 67(2): 1147−1167.

[42] Popow J, Farnaby W, Gollner A, *et al*. Targeting cancer with small-molecule pan-KRAS degraders[J]. *Science*, 2024, 385(6715): 1338−1347.

[43] Schulze C J, Seamon K J, Zhao Y, *et al*. Chemical remodeling of a cellular chaperone to target the active state of mutant KRAS[J]. *Science*, 2023, 381(6659): 794−799.

[44] Tanaka N, Lin J J, 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(8): 1913−1922.

[45] Cuevas-Navarro A, Pourfarjam Y, Hu F, *et al*. Pharmacological restoration of GTP hydrolysis by mutant RAS[J]. *Nature*, 2025, 637(8044): 224−229.

[46] Spira A I, Papadopoulos K P, Kim D W, *et al*. Preliminary safety, antitumor activity, and circulating tumor DNA (ctDNA) changes with RMC-9805, an oral, RAS(ON) G12D-selective tri-complex inhibitor in patients with KRAS G12D pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) from a phase 1 study in advanced solid tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(4_suppl): 724.

[47] Cregg J, Edwards A V, Chang S, *et al*. Discovery of daraxonrasib (RMC-6236), a potent and orally bioavailable RAS(ON) multi-selective, noncovalent tri-complex inhibitor for the treatment of patients with multiple RAS-addicted cancers[J]. *J Med Chem*, 2025, 68(6): 6064−6083.



[本期栏目主编]张翱：上海交通大学特聘教授，药学院院长。上海市“药物靶标发现及递送”前沿科学中心主任，创新免疫治疗全国重点实验室常务副主任。2006 年入选中国科学院“百人计划”，随后回国加盟中国科学院上海药物研究所，重点进行分子靶向抗肿瘤和抗神经退行性 / 精神性疾病药物研究。先后获上海市浦江人才计划（2009）、上海市优秀学科带头人计划（2016）、国家自然科学基金青年科学基金项目（A 类）（2011）等支持，领衔的研究团队获 2018 年度科技部创新人才推进计划“重点领域创新团队”称号，2019 年入选中组部国家“万人计划”领军人才。

张翱研究组长期致力于以药物化学技术创新驱动新药发现研究，在与化学生物学、结构生物学、药理学和医学等学科合作的基础上，组建了多学科联合攻关的创新药物研究团队。团队聚焦原创药物靶标发现、难靶蛋白药物设计、分子靶向个性化药物研发及小分子免疫治疗药物探索等方向，取得了一系列显著成果。已在 *Cancer Cell*, *Signal Transduct Target Ther*, *J Am Chem Soc*, *Angew Chem Int Ed*, *Chem Sci*, *J Med Chem*, *ACS Catalysis* 等 SCI 期刊发表论文 190 余篇，申请国内、国际专利 80 余项，领衔研发的 3 个 1 类新药获得临床试验批件并进入临床研究。