

Nature 重磅 | “不可成藥” 標靶新突破! 泛 KRAS 抑制劑震撼登場! 關閉致癌訊號、抑制腫瘤生長! 泛 KRAS 抑制劑成功抑制 98% KRAS 驅動的癌症!

KRAS 是癌症中最常見的突變蛋白之一，據估計，7 個癌症病人中就有 1 個存在 KRAS 突變。目前，僅 14% 的癌症存在上市標靶藥。其中，KRAS 作為驅動了 11.6% 的癌症的「罪魁禍首」，在過去長達幾十年的研究中由於 **蛋白表面沒有適於小分子抑制劑結合的口袋**，一度被認為是不可成藥靶點，直到 2021 年首款 KRAS G12C 標靶抑制劑 **Sotorasib (AMG 510)** 的獲批。

然而該抑制劑的作用依賴於 G12C 突變體特有的 **半胱氨酸殘基**，對於其他在癌症中占到更大比重的 KRAS 突變類型並不適用，KRAS 標靶藥仍有巨大的開發空間。

2023 年 5 月 31 日，來自美國紀念斯隆-凱特琳癌症中心 (MSKCC) 的研究團隊在 *Nature* 發文 [Pan-KRAS inhibitor disables oncogenic signalling and tumour growth](#)，報導了一種 **泛 KRAS9 (Pan-KRAS) 抑制劑**，可抑制多種常見的 KRAS 突變體，為癌症的治療開闢了更為廣闊的新方向。

nature

[Explore content](#) ▾ [About the journal](#) ▾ [Publish with us](#) ▾

[nature](#) > [articles](#) > article

Article | [Open Access](#) | [Published: 31 May 2023](#)

Pan-KRAS inhibitor disables oncogenic signalling and tumour growth

[Dongsung Kim](#), [Lorenz Herdeis](#), [Dorothea Rudolph](#), [Yulei Zhao](#), [Jark Böttcher](#), [Alberto Vides](#), [Carlos I. Ayala-Santos](#), [Yasin Pourfarjam](#), [Antonio Cuevas-Navarro](#), [Jenny Y. Xue](#), [Andreas Mantoulidis](#), [Joachim Bröker](#), [Tobias Wunberg](#), [Otmar Schaaf](#), [Johannes Popow](#), [Bernhard Wolkerstorfer](#), [Katrin Gabriele Kropatsch](#), [Rui Qu](#), [Elisa de Stanchina](#), [Ben Sang](#), [Chuanchuan Li](#), [Darryl B. McConnell](#), [Norbert Kraut](#) & [Piro Lito](#) 

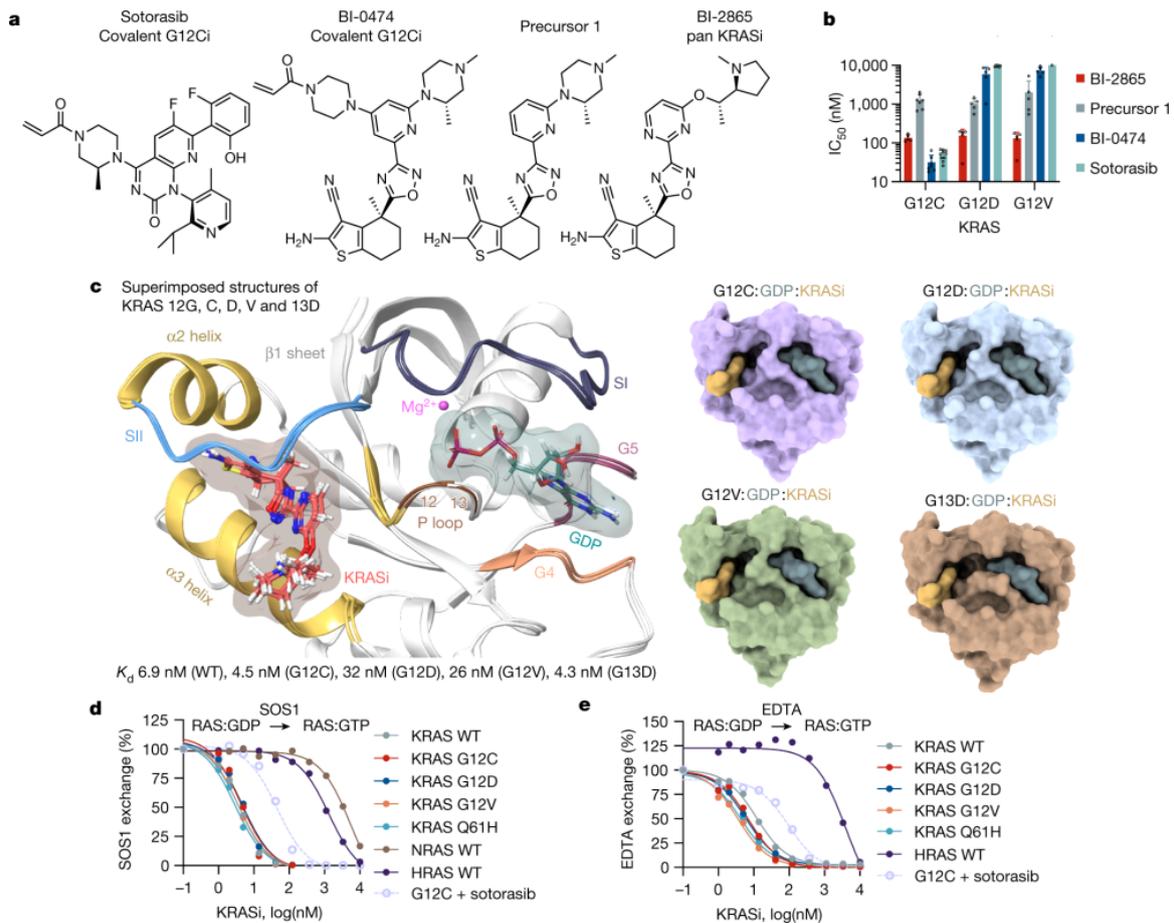
[Nature](#) (2023) | [Cite this article](#)

泛 KRAS 抑制劑的設計與 KRAS G12C 抑制劑相似，旨在能夠與更多種類的 KRAS 突變蛋白結合，並將其鎖定在非啟動狀態，起到失活的作用。

研究基於 G12C 選擇性抑制劑 BI-0474 進行改造，去除共價彈頭 (covalent warhead)，得到具有非共價抑制活性的前體藥物 1 (precursor 1)。經過改造的分子抑制 G12C 的效力有所降低，但對其他 KRAS 突變體 (G12D 和 G12V) 的抑制作用顯著增加 ($IC_{50} \geq 1 \mu M$)。

為進一步加強效價，研究團隊分析了 precursor 1 與野生型 KRAS 蛋白的結合的晶體結構，發現哌嗪環 (Piperazine) 在 E62 和 D92 位點的結合欠佳，因此嘗試在 C5 處引入受體功能 (acceptor functionality) 以增強 precursor 1 與 E62 位點的結合，改造得到 BI-2865。

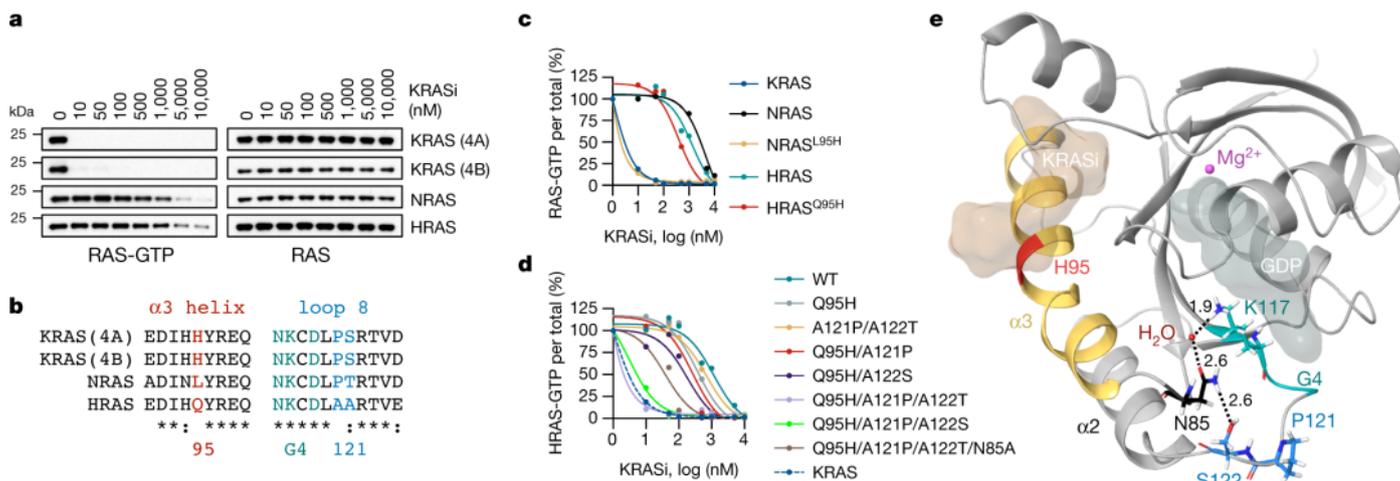
相較 precursor 1，BI-2865 對 G12C、G12D 和 G12V 突變 KRAS 蛋白的增殖具有更好的抑制效果，平均 IC_{50} 約為 140 nM。



▲ 可使常見致癌 KRAS 突變體失活的非共價抑制劑

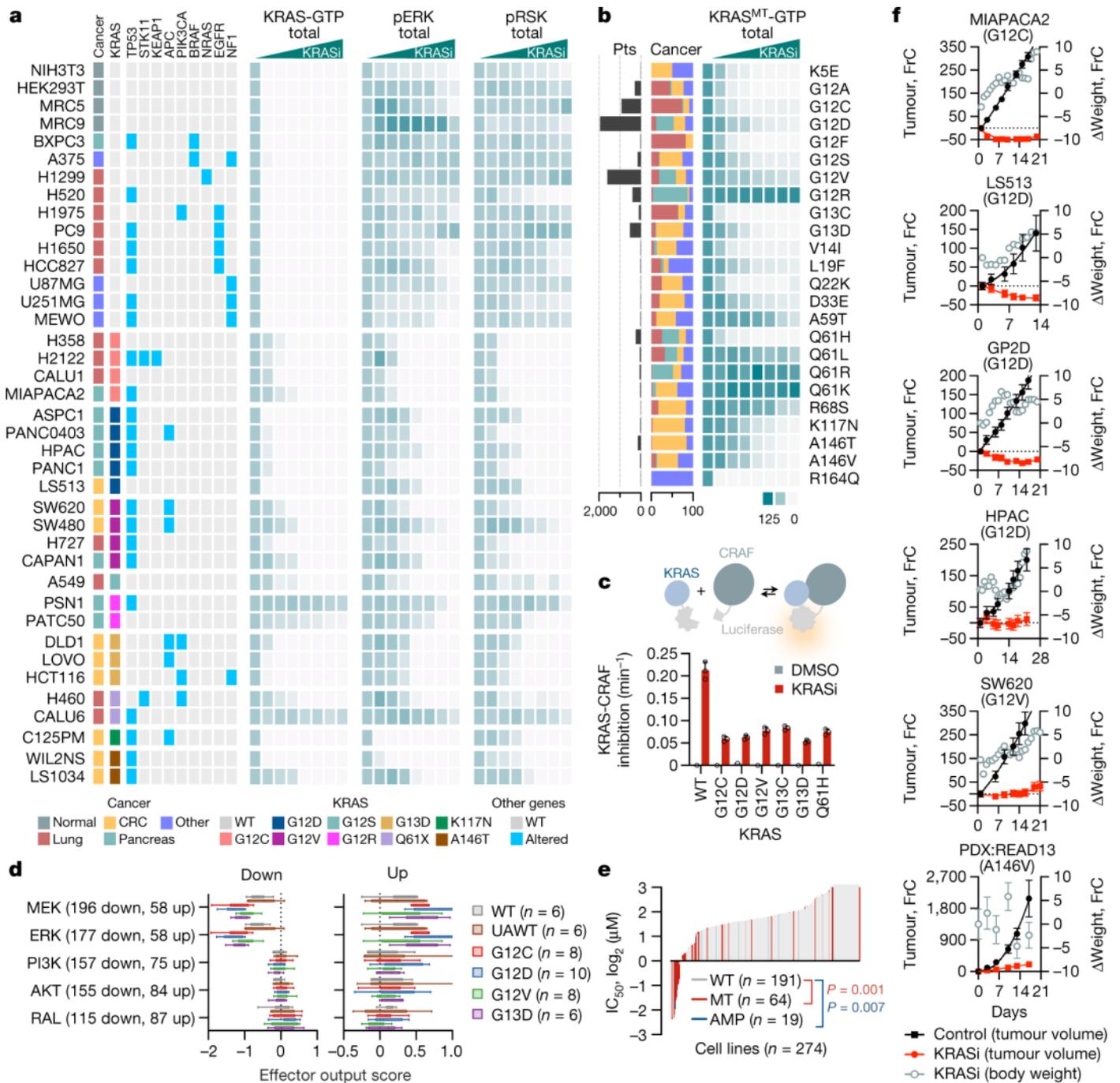
基於 BI-2865 在多種 KRAS 突變體中的良好抑制作用，作者將 BI-2865 及其相關的化合物稱為 **泛 KRAS (pan-KRAS) 抑制劑或 KRASi**。

晶體解析結果顯示 KRASi 通過與 **結合了 GDP 的 KRAS (非活性狀態) 結合，阻止 GDP-GTP 交換實現抑制作用**。並且對野生型細胞增殖影響很小，也不影響 HRAS 和 NRAS 這兩個與 KRAS 結構相近的蛋白的正常功能，對人體的副作用較小，是一種優秀的 **泛 KRAS 非活性狀態選擇性抑制劑**。



▲ 泛 KRAS 抑制劑選擇性抑制 KRAS

細胞實驗顯示，KRASi 在 39 種細胞系（包括肺癌、結直腸癌或胰腺癌）中，對 18 種 KRAS 突變類型顯示出抑制作用，並且同時也能抑制下游信號的傳導。針對體內給藥進行優化，作者又改造得到 BI-2493，對 KRAS 具有更高的選擇性，成功抑制了 KRAS G12C、G12D、G12V 和 A146V 突變小鼠腫瘤的生長，且未檢測出明顯的生物毒性。



▲ 選擇性抑制致癌信號與 KRAS 驅動的腫瘤生長

總結

綜上，本研究報導了一種**泛 KRAS 抑制劑**，通過阻止 GDP-GTP 交換，使常見的致癌 KRAS 突變蛋白（包括 G12A/C/D/F/V/S、G13C/D、V14I、L19F、Q22K、D33E、Q61H、K117N 和 A146V/T 等多個位點）失活，約占 KRAS 突變誘發的癌症中的 98%。這種泛 KRAS 抑制劑具有良好的選擇性和低生物毒性，有望在未來的癌症治療中大顯身手，也為開發更多 KRAS 定向療法提供了藍圖，如**GTP 結合 KRAS 的小分子抑制劑和標靶嵌合體的蛋白水解**，讓我們拭目以待吧！

● 科研助力 ●

當下，KRAS 相關研究依舊如火如荼，TargetMol® 可為您提供近 100 種 Ras 抑制劑、100 多種 PROTAC 分子、1000 多種 linker 以及數百種配基與 linker 複合物等，助力您 KRAS 後續的新藥研發工作。歡迎點擊下方產品跳轉產品頁查看，如感興趣或有疑問可私聊諮詢噢~

◆ RAS 抑制劑

RAS 蛋白是一種單體 GTP 結合蛋白，具有 GTPase 活性，分佈於胞質中，結合 GTP 時未活化狀態，結合 GDP 時為失活狀態。30% 的人類惡性腫瘤與 Ras 基因突變有關，突變的 RAS 蛋白與 GTP 永久結合，導致細胞持續增殖。

◆ PROTAC

PROTAC 是一種異雙功能小分子化合物，由兩個配體（泛素連接酶 E3 配體和與細胞中標靶蛋白結合的配體）通過 linker 相連，將目標靶蛋白和細胞內的 E3 泛素連接酶的距離拉近，利用“泛素-蛋白酶體”途徑特異性的降解標靶蛋白。

PROTAC 是“不可成藥”靶點靶向藥物開發的一大利器。

◆ KRAS 抑制劑

KRAS 是一種位於細胞膜上的蛋白質，對細胞訊號傳遞扮演著重要角色。它通過 RTK-KRAS-MAPK 訊號通路參與細胞生長的調控，當 KRAS 蛋白質的功能異常可能導致細胞異常增生，甚至癌化。科學家發現 KRAS 通過 GAP 水解 GTP 為 GDP，並在 GEF 的幫助下轉換為 GTP，從而在活化和非活化狀態間切換。但 KRAS 突變可能導致其持續活化，引起細胞不受控制地增生。抑制 KRAS 活性一直是科學家的研究重點。由於 KRAS 與 GTP 的高親和力和細胞內高濃度 GTP，開發競爭性抑制劑極具挑戰。加之 KRAS 蛋白質表面缺乏明顯的藥物結合口袋，開發針對性藥物更是困難。

然而，近期研究帶來希望。即使 KRAS 突變持續活化，科學家發現其仍保有水解能力。特別是在非活化狀態下的 KRAS G12C 突變位置存在 Switch II 口袋，為藥物提供進入點。基於此，sotorasib 和 adagrasib 等新型抑制劑被開發，其中 sotorasib 成為首個治療 KRAS 突變相關癌症的 FDA 上市藥物，adagrasib 也取得 FDA 突破性治療認證，最新的 Opnurasib (JDQ-443) 的相關研究也正如火如荼的進行中。這些進展展示了對 KRAS 結構和功能深入理解的成果，也開啟了針對以往不可成藥標靶 (Undruggable) 的新篇章。