



© А.И. Муртазин, С.Н. Алексахина, А.Д. Шестакова, Е.В. Левченко,
Е.Н. Имянитов

Перспективы таргетной терапии *KRAS*-мутированных карцином легкого

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Azat I. Murtazin, Svetlana N. Aleksakhina, Anna D. Shestakova, Evgeny V. Levchenko,
Evgeny N. Imyanitov

The Prospects for the Targeted Therapy of *KRAS*-Mutated Lung Cancer

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

Мутации в гене *KRAS* наблюдаются примерно в 15–30 % аденокарцином лёгкого. Активация *KRAS* приводит к стимуляции сигнального каскада MAPK, и, конечном счёте, к неконтролируемой пролиферации опухолевых клеток. В то время как применение терапевтических ингибиторов мутированных киназ, например, EGFR и BRAF, привело к революции в лечении онкологических заболеваний, разработка антагонистов активированного *KRAS* столкнулась со значительными трудностями. К настоящему моменту специфические ингибиторы мутированного *KRAS* разработаны только для замены глицина на цистеин в 12 кодоне данного гена (*KRAS G12C*). Эта мутация, в отличие от многих других разновидностей повреждений генов семейства *RAS* в опухолях лёгкого, наблюдается преимущественно у курильщиков, и, как следствие, ассоциирована с высокой мутационной нагрузкой и чувствительностью карцином к иммунотерапии. Клинические испытания ингибиторов *KRAS(G12C)*, препаратов соторасиб и адаграсиб, проводились преимущественно в отношении пациентов с раком лёгкого, которые уже получали химиотерапию и ингибиторы контрольных точек иммунного ответа. Несмотря на относительно высокую частоту случаев контроля заболевания, медиана времени до прогрессирования измерилась всего несколькими месяцами. Рандомизированное сопоставление соторасиба и доцетаксела не продемонстрировало различий в общей продолжительности жизни пациентов. Эти данные значительно контрастируют с результатами успешных клинических испытаний ингибиторов других мутированных онкобелков. Осуществляется поиск «универсальных» препаратов, которые могут воздействовать на опухоли со всеми разновидностями мутаций генов семейства *RAS*. Результаты использования ингибиторов фарнезилтрансфераз, участвующих в пост-трансляционной модификации белков *RAS*, оказались неудачными в связи с запуском альтернативных механизмов этого процесса. Попытки воздействия на мишени *RAS*, в частности, киназу MEK, также оказались безуспешными, хотя в отдельных клинических наблюдениях продемонстрирована перспективность добавления к подобным схемам терапевтических ингибиторов аутофагии. Несмотря на перечисленные выше ограничения, анализ статуса гена *RAS* продолжает оставаться значимым компонентом обследования пациентов с раком лёгкого, так как обнаружение мутации в одном из генов данного семейства позволяет убедительно исключить наличие активирующих событий в киназах EGFR, ALK, ROS1, NTRK1-3, RET, MET, BRAF и HER2.

KRAS mutations are found in about 15–30 % of lung adenocarcinomas. Activation of *KRAS* leads to upregulation of the MAPK pathway and ultimately to uncontrolled proliferation of tumor cells. While the use of kinase inhibitors, e.g. EGFR or BRAF, has recently revolutionized the treatment of malignant tumors, the development of *KRAS* antagonists has encountered significant difficulties. To date, specific inhibitors of mutant *KRAS* have been developed only for glycine to cysteine substitution in the 12th codon (*KRAS G12C*). This mutation, unlike many other types of damage to *RAS* family genes in lung tumors, is mainly seen in smokers and is therefore associated with a high mutational burden and greater sensitivity to immunotherapy. Clinical trials of the *KRAS(G12C)* inhibitors sotorasib and adagrasib have been conducted primarily in lung cancer patients who had received chemotherapy or immune checkpoint inhibitors. Despite the relatively high disease control rates, the median time to progression was only a few months. Randomized comparison of sotorasib and docetaxel showed no difference in overall survival. These data differ significantly from the results of successful clinical trials of other mutant protein inhibitors. The search is on for a “universal” drug that can target tumors with all types of mutations in the *RAS* family genes. Trials of inhibitors of farnesyltransferase (an enzyme involved in the post-translational modification of *RAS* proteins) were unsuccessful because alternative pathways of this modification process were initiated. Attempts to manipulate *RAS* targets, particularly MEK kinase, have also failed, although some clinical observations have demonstrated the prospects of adding autophagy inhibitors to such regimens. Despite the limitations mentioned above, *RAS* status analysis remains an important part of lung cancer screening, as the detection of *RAS* gene mutations can convincingly exclude the presence of driver events in the EGFR, ALK, ROS1, NTRK1-3, RET, MET, BRAF and HER2 kinases.

Ключевые слова: рак легкого; таргетная терапия; мутация; ген *KRAS*

Для цитирования: Муртазин А.И., Алексахина С.Н., Шестакова А.Д., Левченко Е.В., Имянитов Е.Н. Перспективы таргетной терапии *KRAS*-мутированных карцином легкого. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(6): 1048-1058.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1048-1058

✉ Контакты: Муртазин Азат Инзирович, azat.murtazin@gmail.com

Keywords: lung cancer; targeted therapy; mutation; *KRAS* gene

For Citation: Azat I. Murtazin, Svetlana N. Aleksakhina, Anna D. Shestakova, Evgeny V. Levchenko, Evgeny N. Imyanitov. The prospects for the targeted therapy of *KRAS*-mutated lung cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(6): 1048-1058. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1048-1058

Введение

В последнее время наблюдается смещение парадигмы лечения злокачественных новообразований от подходов, основанных на гистологической классификации опухолей, к методам, основанным на молекулярном профилировании. Изучение таких драйверных событий, как мутации *EGFR* или транслокации с участием гена *ALK* при аденокарциноме легкого, открыло путь для разработки таргетных методов лечения. Появление ингибиторов контрольных точек иммунного ответа и таргетных препаратов, нацеленных на определенные онкогенные драйверные мутации и геномные перестройки (*EGFR*, *ALK*, *ROS*, *BRAF*, *MET*, *RET*, *ERBB2* и *NTRK*), помогло кардинальным образом изменить клинические исходы у пациентов с НМРЛ, включая продление показателей выживаемости и снижение токсичности лечения, по сравнению со стандартной химиотерапией [1].

Упомянутый выше набор драйверных мутаций характерен больше для аденокарцином легкого, чем для плоскоклеточного рака легкого. Напротив, мутационный ландшафт плоскоклеточного рака состоит из перестроек в таких генах, как *TP53*, *CDKN2A*, *PTEN*, *PIK3CA*, *KEAP1*, *MLL2*, *HLA-A*, *NFE2L2*, *NOTCH1*, *FGFR1-4* и др. [2]. К сожалению, на настоящий момент не разработано терапии, нацеленной на данные мутации, вследствие чего химиотерапия и ингибиторы контрольных точек иммунного ответа остаются единственными методами лечения пациентов с распространенным плоскоклеточным раком легкого.

Драйверные мутации и транслокации, которые являются мишенями для таргетных препаратов, более характерны для аденокарцином легкого [3], что обуславливает повышенный интерес исследователей к данному подтипу НМРЛ. Наиболее часто среди драйверных перестроек генома не-плоскоклеточных подтипов рака легких встречаются повреждения генов *KRAS* (20–25 %), *EGFR* (12–15 %), *ALK* (2–8 %), *BRAF* (1–5 %), *MET* (2–5 %), *HER2* (1–4 %), *RET* (1–2 %), *ROSI* (0,7–1,7 %) [3].

Частота мутаций гена *KRAS* при аденокарциноме легкого составляет от 11 до 37 % [4–6], а при плоскоклеточной карциноме легкого — 1–6 % [6–7]. Статистически чаще они выявляют-

ся у представителей белой европеоидной расы (соотношение в европеоидной и азиатской популяциях: 26 % против 11 %), у женщин (31,35 % против 23,7 % у мужчин), у пациентов-курильщиков (по сравнению с никогда не курившими: 30 % против 11 %) [6]. Среди российских пациентов встречаемость данных генетических нарушений составляет 11–22 % [8–10].

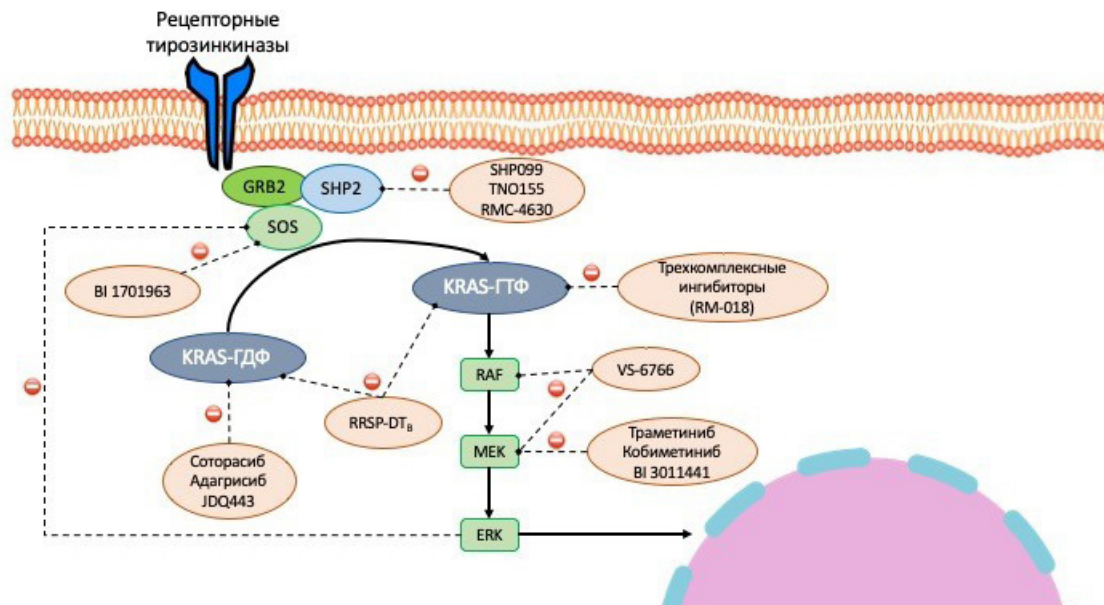
Было показано, что мутации *KRAS* ассоциированы с плохим ответом на стандартную терапию рака легкого [11–12]. Вместе с этим карциномы легкого с мутацией *KRAS* p.G12C имеют более высокую мутационную нагрузку (tumor mutation burden) и уровень экспрессии PD-L1 [13]. Это обуславливает лучший ответ на иммунотерапию у данной подгруппы пациентов [13–15].

Участие белка *KRAS* в сигнальной трансдукции

Семейство протоонкогенов *RAS* состоит из трех родственных генов — *KRAS* (Kirsten *RAS*), *HRAS* (Harvey *RAS*) и *NRAS* (neuroblastoma *RAS*) [16–17], которые кодируют гуанозинтрифосфатгидролазы (ГТФазы). Белки семейства *RAS* являются компонентами сигнальных каскадов MAPK (RAF–MEK–ERK), PI3K (AKT–mTOR) и RALGDS–RAL [18–20]. Эти каскады играют ключевую роль в регуляции пролиферации, дифференцировки и поддержания жизнеспособности клеток.

Ген *KRAS* подвергается альтернативному сплайсингу, в результате чего в клетке образуются два белка (*KRAS4A/B*), которые различаются по карбоксильным концам — их длина составляет 188 и 189 аминокислот соответственно. Первые 166–168 аминокислот *RAS*-белков формируют единый G-домен. Нуклеотид-связывающий регион окружают четыре участка белковой молекулы: фосфат-связывающая петля (P-петля, аминокислотные звенья 10–17 пептидной цепи), switch I (звенья 30–38), switch II (звенья 60–76) и петли, связывающие азотистые основания (звенья 116–120 и 145–147) [21].

Все белки *RAS* подвергаются пренилированию, что позволяет молекулам связываться с внутриклеточной мембраной. Для адекватного связывания с плазматической мембраной все белки *RAS*, кроме *KRAS4B*, дополнительно подвергаются пальмитированию [22].



Сигнальный каскад, связанный с активацией KRAS в клетке, а также точки приложения терапии при KRAS-мутированных карциномах легкого
 KRAS pathway activation and targeted therapy sites for KRAS-mutated lung cancer

Белки семейства RAS представляют собой бинарные переключатели: они могут находиться в двух состояниях (комплекс с ГТФ (активная форма) и комплекс с ГДФ (неактивная форма)) [23]. Изоформы белков RAS «дикого типа» обладают собственной гидролитической (ГТФазной) активностью, однако спонтанный переход между активным и неактивными состояниями в отсутствие каких-либо сигналов протекает крайне медленно.

Ассоциация RAS с ГТФ опосредуется факторами обмена гуаниновых нуклеотидов (guanine nucleotide exchange factors, GEFs), наиболее изученным из которых является SOS1/2 [24]. SOS1/2 связывается с адаптерным белком GRB2, инициирующим перемещение белка SOS1/2 к плазматической мембране. Это перемещение подавляется киназой ERK посредством отрицательной обратной связи за счёт фосфорилирования белка SOS1/2 и его диссоциации от GRB2 [25]. GRB2, в свою очередь, способен связываться с множеством других белков, включая SOS1-активирующую протеиновую тирозинфосфатазу SHP2, что позволяет регулировать взаимодействие RAS-GEF, и, следовательно, активацию RAS [26] (рисунок).

Инактивация белков RAS в клетке происходит посредством гидролиза связанного с ними ГТФ. Эта реакция катализируется белками, активирующими ГТФазу (GTPase-activating proteins, GAPs) [27].

В ходе своей активации белок RAS приобретает определенную конформацию, при которой структурные регионы switch I и switch II окружают молекулу ГТФ. Эта конформация контролируется молекулярными взаимодей-

ями, в т. ч. связью между аминокислотами T35 и G60 с гамма-фосфатом ГТФ [28]. Белок RAS в закрытой конформации способен активировать эффекторы RAS, в частности, киназы семейства RAF [29]. Белки RAF фосфорилируют и активируют митоген-активированные протеинкиназы MEK1 и MEK2, которые, в свою очередь, передают сигнал на киназы ERK1/2 (рисунок). Киназы ERK служат факторами транскрипции в ядре и, в конечном итоге, стимулируют экспрессию регуляторов клеточного цикла [30]. Помимо этого, белки RAS способны напрямую активировать фосфатидилинозитол-3-киназы 1-го типа (PI3K), что приводит к каскадной активации серин/треониновой протеинкиназы АКТ и других нижележащих мишеней [31], а также белки-стимуляторы диссоциации гуанин-нуклеотидов Ral (Ral guanine nucleotide dissociation stimulator, RAL-GDS) [32].

Биология мутаций *KRAS*

Мутации гена *RAS* характерны для широкого спектра опухолей [33]. Чаще всего генетические мутации затрагивают кодоны 12 или 13, относящиеся к Р-петле, либо кодон 61, входящий в состав региона switch II. Встречаемость драйверных мутаций в гене *KRAS* в немелкоклеточных карциномах легкого составляет около 25 % [cBioPortal for Cancer Genomics <https://www.cbioportal.org/>]. Наиболее распространенные из мутаций *KRAS* при раке легкого — p.G12C (43 %), p.G12V (18 %) и p.G12D (11 %) [34].

При мутации G12C возникает точечная замена гуанина на тимин, что приводит к замещению глицина на цистеин в 12-й позиции

аминокислотной последовательности. Онкогенные мутации в 12-й и 13-й позициях белков RAS пространственно (стерически) блокируют надлежащую ориентацию аргининового пальцевого домена и глутамин 61 в белковой структуре. Это вызывает нарушение в работе активирующих ГТФазу белков и, таким образом, снижает темпы гидролиза ГТФ белками KRAS. Возникающее в результате этого накопление активированных, связанных с ГТФ, молекул KRAS приводит к усилению сигнальной трансдукции в каскадах, регулирующих ангиогенез, пролиферацию и поддержание жизнеспособности опухолевых клеток [35–36].

Кодон 61 локализуется в switch II, а кодоны 12 и 13 расположены внутри Р-петли белковой молекулы, вблизи бета- и гамма-фосфатов ГТФ и в непосредственной близости от регионов switch [37]. Экспериментальные работы доказали, что аффинность эффекторов (в частности, киназ RAF) к мутантным белкам KRAS снижена и варьирует в зависимости от вида точечной мутации [28].

Внутренняя гидролитическая активность у всех мутантных форм белков KRAS также различается. У мутантных белков KRAS(G12C) отмечено минимальное снижение ГТФазной активности, по сравнению с белком «дикого типа», тогда как, например, при мутациях p.G12A, p.G12R и p.Q61H гидролитическая активность падает в 40–80 раз, при мутациях p.G12V и p.G12D — в 16 и 4 раза соответственно [37].

Прямое ингибирование RAS

Несмотря на то, что среди всех драйверных мутаций в НМРЛ наиболее часто выявляются мутации в гене *KRAS*, разработка таргетной терапии для этой категории новообразований до недавнего прошлого была, в целом, безуспешной [38]. Во-первых, белок KRAS является консервативным по своей природе, и его функционирование необходимо для развития организма. Следовательно, инактивация нормального белка KRAS в клетках потенциально может привести к выраженным побочным эффектам. Во-вторых, KRAS представляет собой небольшой белок с относительно «гладкой» поверхностью: за исключением домена, связывающего ГТФ/ГДФ, белок KRAS не имеет каких-либо гидрофобных участков, пригодных для взаимодействия с потенциальными ингибиторами. В-третьих, в физиологических условиях молекула ГТФ почти полностью занимает карман, связывающий ГТФ/ГДФ, и обладает чрезвычайно высоким сродством к белку [39]. Учитывая относительно высокие концентрации ГТФ в клетках (~ 500 мкМ) [40], разработка низкомолекулярного ингибито-

ра, который мог бы достигать адекватной внутриклеточной концентрации, и, следовательно, конкурировать с ГТФ в связывающем его домене, представляется чрезвычайно трудной задачей. В-четвертых, подавляющее большинство из встречающихся мутаций гена *KRAS* практически не влияют на структуру и/или конформацию белка. Таким образом, вышеперечисленные проблемы определили медленный темп прогресса в данном направлении таргетной терапии, в сравнении с развитием лекарственной терапии при других драйверных мутациях при НМРЛ.

Лишь в 2013 г. удалось получить первые значительные результаты таргетирования KRAS. Кристаллографический анализ показал, что цистеин мутантного белка KRAS(G12C) формирует новый карман вблизи региона switch II, который присутствует только в неактивной форме KRAS [41]. В связи с этим, удалось разработать соединения, ковалентно и необратимо связывающиеся с цистеином KRAS(G12C)-мутированного белка в ГДФ-связанном состоянии.

Соторасиб — первый одобренный в мае 2021 г. FDA таргетный препарат для терапии НМРЛ с мутацией *KRAS* p.G12C. Его механизм действия заключается в необратимом ингибировании мутированного белка KRAS в клетках. Согласно результатам исследования первой фазы CodeBreak 100 (NCT03600883), среди получивших соторасиб пациентов с НМРЛ контроль над заболеванием был достигнут в 88 % случаев (таблица).

Второй одобренный FDA ингибитор KRAS(G12C) — адаграсиб — фармакокинетически отличается более длительным периодом полувыведения, а также способностью преодолевать гематоэнцефалический барьер.

Помимо некоторых других прямых аллостерических ингибиторов активно разрабатывается новый класс препаратов — трехкомплексные ингибиторы (tri-complex inhibitors). Первый препарат данной группы RMC-6291 инициирует формирование тройного комплекса между активной формой белка KRAS(G12C) и циклофилином А [42]. В настоящий момент он проходит доклинические испытания.

Несмотря на первые многообещающие результаты, таргетная терапия карцином легкого прямыми ингибиторами KRAS(G12C) ознаменовалась лишь умеренным успехом. Одновременно с тестированием новых препаратов идет изучение возможных механизмов резистентности к терапии. Было показано, что при ингибировании KRAS(G12C) активируется сигнальный путь PI3K, что ведет к инициации эпителиально-мезенхимального перехода [43]. Другими изученными механизмами резистентности являются: появление вторичной мутации *KRAS*, нарушающей связывание белка с KRAS-ингибитором;

альтернативные генетические мутации, ведущие к активации RAS-пути в обход KRAS; гистологическая трансформация опухоли из аденокарциномы в другие подтипы НМРЛ [44].

Непрямое ингибирование RAS

Непрямое ингибирование KRAS-мутированного НМРЛ направлено на ключевые этапы активации KRAS, такие как ГТФ/ГДФ-обменный цикл (ингибиторы SOS, SHP2) и процессинг белка KRAS (ингибиторы фарнезилтрансферазы). Отдельно выделяют ингибиторы нижележащих сигнальных каскадов (ингибиторы RAF, MEK, ERK).

Ингибирование активации KRAS также сопряжено с трудностями [45]. Например, разрабатывался целый класс ингибиторов фарнезилтрансферазы с целью нарушения посттрансляционной модификации белка KRAS. Данные препараты имели высокую эффективность на мышиных моделях рака легкого с мутацией KRAS, однако их активность не была подтверждена в клинических исследованиях [46]. Проблема заключалась в том, что в случае блокирования фарнезилтрансферазной активности в клетке белки KRAS подвергаются альтернативному виду пренилирования ферментом геранилгеранилтрансферазой [47].

Перспективным направлением считается попытка ингибирования SHP2. Было показано, что препарат SHP099 способен селективно подавлять пролиферативную активность KRAS-мутированных карцином легкого *in vitro*, в отличие от клеток НМРЛ дикого типа. Данный эффект усиливается в присутствии ингибиторов тирозинкиназы [48]. Кроме этого, ввиду накопления в клетке ГДФ-связанной формы KRAS при ингибировании SHP2, была продемонстрирована эффективность комбинации SHP2-ингибиторов с прямыми ингибиторами KRAS(G12C). В настоящее время эти комбинации препаратов проходят клинические испытания (таблица). Аналогичные исследования проводятся с комбинациями ингибитора SOS1 и прямых ингибиторов KRAS(G12C) (NCT04975256), либо MEK-ингибитором траметинибом (NCT04111458).

Вследствие проблем, связанных с таргетированием мутантной формы KRAS, много внимания уделяется разработке терапии ингибиторами нижележащих сигнальных путей [49], включая их комбинации с прямыми ингибиторами KRAS(G12C) (NCT04185883).

Помимо феномена первичной резистентности, например, вследствие дифференцировки мезенхимальных раковых клеток [50], эффективность ингибиторов MEK ограничена развитием приобретенной резистентности [51] вследствие активации в клетках процессов аутофагии [52]. Участие аутофагии в механизмах резистентно-

сти к ингибиторам киназ было впервые продемонстрировано в опухолях головного мозга [53]. При изучении данного вопроса было показано, что терапия ингибитором MEK траметинибом в сочетании с ингибитором аутофагии гидроксихлорохином эффективна *in vitro* и *in vivo* при карциномах с мутацией KRAS [54]. С учетом этих данных, инициировано клиническое исследование с целью оценки эффективности и безопасности комбинации траметиниба и гидроксихлорохина у пациентов с KRAS-мутированным раком поджелудочной железы (NCT03825289).

Новые направления терапии

Одним из современных направлений является поиск стратегий по ускорению деградации в клетке мутантного белка KRAS. Примерами таких разработок служит применение химерных молекул таргетированного протеолиза (proteolysis targeting chimera, PROTAC). Эти молекулы усиливают темпы деградации белков путем связывания одновременно белка-мишени и убиквитинлигазы E3, а также специфических химерных токсинов. Молекула LC-2, состоящая из адаграсиба и лиганда для убиквитинлигазы, показала свою активность на клеточных линиях НМРЛ с мутацией KRAS p.G12C [55]. Однако ввиду её размеров и структурных особенностей, существуют трудности в обеспечении адекватной биодоступности в случае перорального применения и оптимальной фармакокинетики препарата [56]. Химерный токсин RRSP-DT_B был разработан для таргетирования RAS-мутированных опухолей [57]. Он состоит из RAS/RAP1-специфической эндопептидазы (RRSP) в комплексе с В-фрагментом дифтерийного токсина. Попадая в клетку, он расщепляет RAS-белок в регионе switch I вне зависимости от связывания ГДФ или ГТФ. Данный препарат проходит доклинические испытания.

Иммунотерапевтические подходы также не обошли стороной проблему разработки терапии KRAS-мутированных солидных раков. В настоящий момент ведутся клинические испытания преимущественно при раке поджелудочной железы и колоректальном раке. К примеру, была продемонстрирована эффективность адоптивной Т-клеточной терапии при мутации KRAS p.G12V на ксенографтных моделях [58], что позволило начать клинические испытания данного метода (NCT04146298). Другими направлениями иммунотерапии являются: векторная терапия на основе мРНК-вакцин (NCT03948763) и вакцин на основе длинных пептидов (NCT04117087), а также применение дендритоклеточных вакцин против неопитопов p.G12C, p.G12D, p.G12R, p.G12V мутантного KRAS (NCT03592888).

Клинические исследования, посвященные терапии *KRAS*-мутированных карцином
Clinical studies on the therapy of *KRAS*-mutated carcinomas

Иследуемый препарат	Точка приложения основного препарата	Номер КИ	Фаза КИ	Описание популяции пациентов	Основные конечные точки	Результаты
Соторасиб	<i>KRAS</i> (G12C), ГДФ-связанная форма	NCT03600883	I	129 пациентов с солидным <i>KRAS</i> (G12C)-мутированным раком (59 из них — НМРЛ) III–IV стадии, получившие, как минимум, 1 линию системной терапии	<u>Первичная:</u> безопасность. <u>Вторичные:</u> показатели фармакокинетики, частота ОО, продолжительность ответа, частота контроля над заболеванием (ОО + С), ВВП.	Удовлетворительный профиль безопасности. В подгруппе НМРЛ: частота ОО: 32,2 %; медиана продолжительности ответа: 10,9 мес.; частота контроля: 88,1 %; медиана ВВП: 6,3 мес. [59]. Частота ОО: 37,1 %. Медиана продолжительности ответа: 11,1 мес. Частота контроля: 80,6 %. Медиана ВВП: 6,8 мес. Медиана ОВ: 12,5 мес. [60].
Соторасиб в сравнении с доцетакселом	<i>KRAS</i> (G12C), ГДФ-связанная форма	NCT04303780 (РКИ)	III	345 пациентов с <i>KRAS</i> (G12C)-мутированным НМРЛ преимущественно IV стадии, ранее получившие химио- и иммунотерапию	<u>Первичная:</u> ВВП. <u>Вторичные:</u> ОВ, частота ОО, степень выраженности симптомов у пациентов.	Медиана ВВП в группе соторасиба: 5,6 мес. (95 % ДИ 4,3–7,8) против 4,5 мес. (95 % ДИ 3,0–5,7), отношение рисков 0,66 (0,51–0,86, $p = 0,017$). Медиана ОВ в группе соторасиба: 10,6 мес. (95 % ДИ 8,9–14,0) против 11,3 мес. (95 % ДИ 9,0–14,9), отношение рисков 1,01 (0,77–1,33) [61].
Соторасиб в комбинации: AMG-404 (инг. PD-1) Траметиниб (инг. MEK) RMC-4630 (инг. SHP2) Афатиниб (инг. EGFR/HER2) Пембролизумаб (инг. PD-1) Панитумумаб (инг. EGFR) Карбоплатин, пеметрексед, доцетаксел Атезолизумаб (инг. PDL-1) Эверолимус (инг. mTOR)	<i>KRAS</i> (G12C), ГДФ-связанная форма	NCT04185883	I/II	Пациенты с солидным <i>KRAS</i> (G12C)-мутированным нерезектабельным или метастатическим раком (включая НМРЛ), ранее получившие системную терапию	<u>Первичные:</u> безопасность, частота ОО. <u>Вторичные:</u> показатели фармакокинетики, продолжительность ответа, частота контроля над заболеванием, ВВП, ОВ.	Удовлетворительный профиль безопасности. Частичный регресс: 45 %. Стабилизация заболевания: 51 % [63].
Адаграсиб	<i>KRAS</i> (G12C), ГДФ-связанная форма	NCT03785249	I	79 пациентов с солидным <i>KRAS</i> (G12C)-мутированным раком (включая НМРЛ) III–IV стадии, ранее получившие химио- и иммунотерапию	Безопасность, показатели фармакокинетики, частота ОО.	Удовлетворительный профиль безопасности. Частичный регресс: 45 %. Стабилизация заболевания: 51 % [63].
Адаграсиб	<i>KRAS</i> (G12C), ГДФ-связанная форма	NCT03785249	II	116 пациентов с <i>KRAS</i> (G12C)-мутированным НМРЛ III–IV стадии, ранее получившие химио- и иммунотерапию	<u>Первичная:</u> частота ОО. <u>Вторичные:</u> продолжительность ответа, ВВП, ОВ.	Частота ОО: 42,9 %. Медиана продолжительности ответа: 8,5 мес. Медиана ВВП: 6,5 мес. Медиана ОВ: 12,6 мес. [64].

Иследуемый препарат	Точка приложения основного препарата	Номер КИ	Фаза КИ	Описание популяции пациентов	Основные конечные точки	Результаты
Адаграсиб в сравнении с доцетакселом	KRAS (G12C), ГДФ-связанная форма	NCT04685135 (РКИ)	III	Пациенты с KRAS(G12C)-мутированным НМРЛ III–IV стадии, ранее получившие химио- и иммунотерапию	Первичные: ВБП, ОВ. Вторичные: безопасность, частота ОО, продолжительность ответа.	Результаты в настоящий момент не опубликованы [65].
Адаграсиб в комбинации с TNO155 (инг. SHP2)	KRAS (G12C), ГДФ-связанная форма	NCT04330664	I/II	Пациенты с солидным KRAS(G12C)-мутированным раком (включая НМРЛ) III–IV стадии, ранее получившие системную терапию	Частота ОО, продолжительность ответа, ВБП, ОВ	Результаты в настоящий момент не опубликованы [66].
Адаграсиб в комбинации с пембролизумабом (инг. PD-1)	KRAS (G12C), ГДФ-связанная форма	NCT04613596	II/III	Нелеченые пациенты с KRAS(G12C)-мутированным нерезектабельным либо метастатическим НМРЛ	Безопасность, частота ОО, частота контроля над заболеванием, ВБП, ОВ	Удовлетворительный профиль безопасности. Частота ОО: 49 %. Частота контроля: 89 %. Данных о ВБП, ОВ в настоящий момент нет [67].
Адаграсиб в комбинации с BI 1701963 (инг. SOS1)	KRAS (G12C), ГДФ-связанная форма	NCT04975256	I	Пациенты с солидным KRAS(G12C)-мутированным нерезектабельным либо метастатическим раком (включая НМРЛ)	Безопасность, показатели фармакокинетики, частота ОО.	Результаты в настоящий момент не опубликованы [68].
JDQ443 в монотерапии и в комбинации с TNO155 и/или тислеллизумаб (инг. PD-1)	KRAS (G12C), ГДФ-связанная форма	NCT04699188	I/II	Пациенты с солидным KRAS(G12C)-мутированным нерезектабельным либо метастатическим раком (включая НМРЛ), ранее получившие системную терапию	Первичные: безопасность, частота ОО. Вторичная: показатели фармакокинетики, ВБП, продолжительность ответа, частота контроля над заболеванием	Удовлетворительный профиль безопасности. Другие результаты в настоящий момент не опубликованы [69].
JDQ443 в сравнении с доцетакселом	KRAS (G12C), ГДФ-связанная форма	NCT05132075 (РКИ)	III	Пациенты с нерезектабельным или метастатическим KRAS(G12C)-мутированным НМРЛ, ранее получившие химио- и иммунотерапию	Первичная: ВБП. Вторичные: ОВ, частота ОО, частота контроля над заболеванием, продолжительность ответа.	Результаты в настоящий момент не опубликованы [70].
BI 1701963 в монотерапии и в комбинации с траметинибом (инг. MEK)	SOS1	NCT04111458	I	Пациенты с солидным KRAS(G12C)-мутированным нерезектабельным либо метастатическим раком (включая НМРЛ), ранее получившие химиотерапию	Безопасность, частота ОО, показатели фармакокинетики.	Результаты в настоящий момент не опубликованы [71].
BI 1701963 в монотерапии и в комбинации с BI 3011441 (инг. MEK)	SOS1	NCT04835714	I	Пациенты с солидным KRAS(G12C)-мутированным нерезектабельным либо метастатическим раком (включая НМРЛ), ранее получившие химио- и иммунотерапию	Безопасность, частота ОО, показатели фармакокинетики.	Исследование завершено досрочно по причине выраженной токсичности терапии [72].
VS-6766 в комбинации с де-фактинибом (инг. киназы фокальной адгезии)	RAF/MEK	NCT03875820	I	Пациенты с солидным KRAS-мутированным нерезектабельным либо метастатическим раком (включая НМРЛ), ранее получившие системную терапию	Безопасность, показатели фармакокинетики.	Результаты в настоящий момент не опубликованы [73].

Исследуемый препарат	Точка приложения основного препарата	Номер КИ	Фаза КИ	Описание популяции пациентов	Основные конечные точки	Результаты
Траметиниб в сравнении с доцетакселом	МЕК1/2	NCT01362296 (РКИ)	II	129 пациентов с KRAS/NRAS/ BRAF-мутированным НМРЛ IV стадии, получившие линию платиносодержащей химиотерапии	Первичная: ВБП. Вторичные: безопасность, частота ОО, продолжительность ответа, ОВ.	Медиана ВБП в группе траметиниба: 12 нед. против 11 нед., отношение рисков 1,14 (95 % ДИ 0,75–1,75, p = 0,5197). Медиана ОВ в группе траметиниба: 8 мес., в группе доцетаксела не достигнута на момент завершения наблюдения, отношение рисков 0,97 (95 % ДИ 0,52–1,83, p = 0,9324) [74].
Селуметиниб +/- эрлотиниб (инг. EGFR)	МЕК1/2	NCT01229150	II	79 пациентов с метастатическим НМРЛ, ранее получившие 1–2 линии системной терапии; пациенты стратифицированы по KRAS-статусу	Первичные: ВБП, частота ОО. Вторичные: безопасность, ОВ.	Медиана ВБП в группе «дикого типа» KRAS: 2,4 мес. (95 % ДИ 1,3–3,7) у получавших эрлотиниб в монорежиме и 2,1 мес. (95 % ДИ 1,8–5,1) у получавших комбинацию. Частота ОО в группе пациентов с мутацией KRAS: 0 % у получавших селуметиниб в монорежиме и 10 % (95 % ДИ 2,1–26,3 %) у получавших комбинацию. Прием комбинации препаратов сопровождался выраженной токсичностью [75].
Селуметиниб в комбинации с доцетакселом в сравнении с доцетакселом в монорежиме	МЕК1/2	NCT01933932	III	510 пациентов с KRAS-мутированным нерезектабельным либо метастатическим НМРЛ, ранее получившие 1 линию системной терапии	Первичные: ВБП. Вторичные: частота ОО, ОВ, продолжительность ответа, безопасность.	Медиана ВБП в группе комбинации препаратов: 3,9 мес. (МКР 1,5–5,9) против 2,8 мес. (МКР 1,4–5,5), отношение рисков 0,93 (95 % ДИ 0,77–1,12, p = 0,44). Медиана ОВ в группе комбинации: 8,7 мес. (МКР 3,6–16,8) против 7,9 мес. (МКР 3,8–20,1), отношение рисков 1,05 (95 % ДИ 0,85–1,30; p = 0,64) [76].
Траметиниб + гидроксихлорохин	МЕК1/2	NCT03825289	I	39 пациентов с KRAS-мутированным раком полужелудочной железы III–IV стадии	Безопасность, частота ОО, показатели фармакокинетики	Результаты в настоящей момент не опубликованы [77].
Кобиметиниб + атезоллизумаб (инг. PDL-1)	МЕК1/2	NCT03600701	II	Пациенты с метастатическим НМРЛ (когорта 1: KRAS-мутированные, когорта 2: дикого типа), резистентным к анти-PD(L)1-терапии	Первичная: частота ОО, длительность более 6 мес. Вторичные: частота ОО, ВБП, ОВ, безопасность.	Результаты в настоящей момент не опубликованы [78].
Вакцина мРНК-5671/V941 в монотерапии и в комбинации с пембролизумабом (инг. PD-1)	KRAS (G12C/ G12D/ G12H/ G13D)	NCT03948763	I	Пациенты с KRAS-мутированным нерезектабельным или метастатическим солидным раком (включая НМРЛ)	Безопасность, частота ОО.	Результаты в настоящей момент не опубликованы [79].

Примечание: НМРЛ — немелкоклеточный рак легкого; ОО — объективный ответ (частичный либо полный регресс, согласно критериям RECIST 1.1); С — стабилизация; ВБП — выживаемость без прогрессирования; ОВ — общая выживаемость; ДИ — доверительный интервал; МКР — межквартильный размах; РКИ — рандомизированное контролируемое испытание; инг. — ингибитор.

Наконец, проводятся клинические испытания с использованием платформ на основе наночастиц для доставки KRAS-специфичных малых интерферирующих молекул РНК (NCT03608631).

Резюмируя результаты проведенных клинических исследований (таблица), посвященных терапии KRAS-мутированных карцином легкого, можно сделать следующие выводы. Клинические испытания прямых и непрямых ингибиторов активированного сигнального пути RAS традиционно проводились преимущественно в отношении пациентов с распространенными формами рака лёгкого, которые уже получали системную лекарственную терапию. На таргетной терапии прямыми ингибиторами KRAS(G12C) была достигнута относительно высокая частота случаев контроля заболевания, однако медиана времени до прогрессирования и общая продолжительность жизни оказались не столь внушительными. В единственном испытании соторасиба III фазы (сравнение с доцетакселом) был продемонстрирован статистически значимый более длительный период времени до прогрессирования, что являлось первичной конечной точкой, однако не было выявлено различий в общей продолжительности жизни пациентов. Наибольшее число исследований, посвященных ингибиторам нижележащих звеньев RAS-каскада, проводится при участии МЕК-ингибиторов. Траметиниб и селуметиниб также оказались сопоставимы по эффективности с доцетакселом у пациентов с KRAS-мутированными карциномами лёгких. При этом комбинированная терапия изучаемых препаратов с конвенциональными нередко ведет к непереносимой токсичности.

Заключение

Среди всех драйверных мутаций, которые встречаются при карциномах легкого, наиболее частыми и наименее таргетируемыми являются мутации гена KRAS. К сожалению, несмотря на высокие ожидания в связи с появлением прямых ингибиторов KRAS(G12C), пока не удалось разработать клинически эффективного подхода таргетной терапии KRAS-мутированных карцином легкого. Попытки ингибирования нисходящего сигнального каскада активированного RAS-пути также оказались, в основном, нерезультативны. В настоящее время разрабатывается несколько перспективных направлений терапии НМРЛ с мутацией KRAS: трехкомплексные ингибиторы KRAS(G12C); ингибиторы ГТФ/ГДФ-обменного цикла, подавляющие активацию мутантного белка KRAS; применение химерных молекул таргетированного протеолиза (PROTAC); адоптивная Т-клеточная терапия. Приоритетным остается вопрос о разработке более эффективных стратегий лечения пациентов с KRAS-мутированными карциномами легкого.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Работа поддержана грантом РФФ 24-45-10014.

Financing

This work was supported by RSF grant No 24-45-10014.

Участие авторов

Муртазин А.И. — идея публикации, обзор литературы, создание оригинального рисунка и таблицы, написание текста статьи;

Алексахина С.Н. — обзор литературы, научное редактирование;

Шестакова А.Д. — обзор литературы;

Левченко Е.В. — научное редактирование;

Имянитов Е.Н. — написание текста резюме, обзор литературы, научное редактирование.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

Murtazin A.I. — provided the idea for the publication, conducted the literature review, prepared the original figure and table, and drafted the article;

Aleksakhina S.N. — carried out the literature review, made the critical revision;

Shestakova A.D. — carried out the literature review;

Levchenko E.V. — carried out the scientific editing;

Imyanitov E.N. — drafted the abstract, conducted the literature review, and performed the scientific editing.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Herbst R.S., Morgensztern D., Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer. *Nature*. 2018; 553(7689): 446-454.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nature25183>.
- Campbell J.D., Alexandrov A., Kim J., et al. Distinct patterns of somatic genome alterations in lung adenocarcinomas and squamous cell carcinomas. *Nat Genet*. 2016; 48(6): 607-616.-DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.3564>.
- König D., Savić Prince S., Rothschild S.I. Targeted therapy in advanced and metastatic non-small cell lung cancer. An update on treatment of the most important actionable oncogenic driver alterations. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(4): 804.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13040804>.
- Midha A., Dearden S., McCormack R. EGFR mutation incidence in non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology: a systematic review and global map by ethnicity (mutMapII). *Am J Cancer Res*. 2015; 5(9): 2892-2911.
- Мазуренко Н.Н., Цыганова И.В., Гагарин И.М., et al. Мутации EGFR и KRAS, важные для таргетной терапии немелкоклеточного рака легких. *Молекулярная медицина*. 2013; 6: 55-59.-EDN: RVTRJV. [Mazurenko N.N., Tsyganova I.V., Gagarin I.M., et al. EGFR and KRAS mutations important for non-small cell lung cancer target therapy. *Мо-*

- lecular Medicine = Molekulyarnaya Meditsina*. 2013; 6: 55-59.-EDN: RVTRJV. (In Rus)].
6. Cascetta P., Marinello A., Lazzari C., et al. KRAS in NSCLC: State of the Art and Future Perspectives. *Cancers* (Basel). 2022; 14(21): 5430.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers14215430>.
 7. Acker F., Stratmann J., Aspacher L., et al. KRAS mutations in squamous cell carcinomas of the lung. *Front Oncol*. 2021; 11: 788084.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.788084>.
 8. Огнерубов Н.А., Сычев В.Д. Мутации гена KRAS при немелкоклеточном раке легких. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021; 66(4): 50.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2022-21-1-115-121>.-EDN: CYDYOM. [Ognerubov N.A., Sychev V.D. Mutation in the KRAS gene as a predictor of the effectiveness of immunotherapy for non-small cell lung cancer. *Clinical Laboratory Diagnostics = Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2021; 66(4): 50.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2022-21-1-115-121>.-EDN: CYDYOM. (In Rus)].
 9. Назаров В.Д., Мусаелян А.А., Лапин С.В., et al. Комплексный подход определения мутаций в генах EGFR, KRAS, BRAF и HER2 у пациентов немелкоклеточным раком лёгкого. Материалы V Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи 2018»: тезисы. СПб.: АННМО «Вопросы онкологии». 2019: 41.-EDN ONLWGB. [Nazarov V.D., Musaelyan A.A., Lapin S.V., et al. Integrated approach of mutation detection in EGFR, KRAS, BRAF and HER2 genes in patients with non-small cell lung cancer. Materials of the V Petersburg International Oncological Forum «White Nights 2019»: abstracts. St. Petersburg: ANSMO «*Vo-prosy Onkologii*». 2019: 41.-EDN ONLWGB. (In Rus)].
 10. Mitiushkina N.V., Kholmatov M.M., Venina A.R., et al. PCR-based detection of EGFR, ALK, KRAS and BRAF mutations in Russian patients with lung adenocarcinoma: a single-center experience. *Neoplasma*. 2018; 65(6): 972-979.-DOI: https://doi.org/10.4149/neo_2018_171225N843.
 11. Slebos R.J., Kibbelaar R.E., Dalesio O., et al. K-ras oncogene activation as a prognostic marker in adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med*. 1990; 323(9): 561-565.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM199008303230902>.
 12. Pao W., Wang T.Y., Riely G.J., et al. KRAS mutations and primary resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib. *PLoS Med*. 2005; 2(1): e17.-DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020017>.
 13. Arbour K.C., Rizvi H., Plodkowski A.J., et al. Treatment outcomes and clinical characteristics of patients with KRAS-G12C-mutant non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2021; 27(8): 2209-2215.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-4023>.
 14. Landre T., Justeau G., Assié J.B., et al. Anti-PD-(L)1 for KRAS-mutant advanced non-small-cell lung cancers: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Cancer Immunol Immunother*. 2022; 71(3): 719-726.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00262-021-03031-1>.
 15. Peng L., Guo J., Kong L., et al. Efficacy of immunotherapy in KRAS-mutant advanced NSCLC: A real-world study in a Chinese population. *Front Oncol*. 2023; 12: 1070761.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1070761>.
 16. Harvey J.J. An unidentified virus which causes the rapid production of tumours in mice. *Nature*. 1964; 204: 1104-1105.-DOI: <https://doi.org/10.1038/2041104b0>.
 17. Chang E.H., Furth M.E., Scolnick E.M., et al. Tumorigenic transformation of mammalian cells induced by a normal human gene homologous to the oncogene of Harvey murine sarcoma virus. *Nature*. 1982; 297(5866): 479-483.-DOI: <https://doi.org/10.1038/297479a0>.
 18. Uprety D., Adjei A.A. KRAS: from undruggable to a drug-gable cancer target. *Cancer Treat Rev*. 2020; 89: 102070.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102070>.
 19. Liu P., Wang Y., Li X. Targeting the untargetable KRAS in cancer therapy. *Acta Pharm Sin B*. 2019; 9(5): 871-9.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2019.03.002>.
 20. Downward J. Targeting RAS signalling pathways in cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2003; 3(1): 11-22.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nrc969>.
 21. Ostrem J.M., Shokat K.M. Direct small-molecule inhibitors of KRAS: from structural insights to mechanism-based design. *Nat Rev Drug Discov*. 2016; 15(11): 771-785.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nrd.2016.139>.
 22. Westcott P.M., To M.D. The genetics and biology of KRAS in lung cancer. *Chin J Cancer*. 2013; 32(2): 63-70.-DOI: <https://doi.org/10.5732/cjc.012.10098>.
 23. Bourne H.R., Sanders D.A., McCormick F. The GTPase superfamily: a conserved switch for diverse cell functions. *Nature*. 1990; 348(6297): 125-132.-DOI: <https://doi.org/10.1038/348125a0>.
 24. Cherfils J., Zeghouf M. Regulation of small GTPases by GEFs, GAPs, and GDIs. *Physiol Rev*. 2013; 93(1): 269-309.-DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00003.2012>.
 25. Waters S.B., Holt K.H., Ross S.E., et al. Desensitization of RAS activation by a feedback disassociation of the SOS-Grb2 complex. *J Biol Chem*. 1995; 270(36): 20883-20886.-DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.270.36.20883>.
 26. Puneekar S.R., Velcheti V., Neel B.G., et al. The current state of the art and future trends in RAS-targeted cancer therapies. *Nat Rev Clin Oncol*. 2022; 19(10): 637-655.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41571-022-00671-9>.
 27. Bos J.L., Rehmann H., Wittinghofer A. GEFs and GAPs: critical elements in the control of small G proteins. *Cell*. 2007; 129(5): 865-877.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.05.018>.
 28. Hunter J.C., Manandhar A., Carrasco M.A., et al. Biochemical and structural analysis of common cancer-associated KRAS mutations. *Mol Cancer Res*. 2015; 13(9): 1325-1335.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-15-0203>.
 29. Zebisch A., Troppmair J. Back to the roots: the remarkable RAF oncogene story. *Cell Mol Life Sci*. 2006; 63(11): 1314-1330.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-006-6005-y>.
 30. Jirmanova L., Afanassieff M., Gobert-Gosse S., et al. Differential contributions of ERK and PI3-kinase to the regulation of cyclin D1 expression and to the control of the G1/S transition in mouse embryonic stem cells. *Oncogene*. 2002; 21(36): 5515-5528.-DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1205728>.
 31. Sadidi M., Lentz S.I., Feldman E.L. Hydrogen peroxide-induced Akt phosphorylation regulates Bax activation. *Biochimie*. 2009; 91(5): 577-585.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2009.01.010>.
 32. Simanshu D.K., Nissley D.V., McCormick F. RAS Proteins and Their Regulators in Human Disease. *Cell*. 2017; 170(1): 17-33.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.06.009>.
 33. Passiglia F., Malapelle U., Del Re M., et al. KRAS inhibition in non-small cell lung cancer: Past failures, new findings and upcoming challenges. *Eur J Cancer*. 2020; 137: 57-68.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.06.023>.
 34. Adderley H., Blackhall F.H., Lindsay C.R. KRAS-mutant non-small cell lung cancer: Converging small molecules and immune checkpoint inhibition. *EBioMedicine*. 2019; 41: 711-716.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.02.049>.
 35. Barbacid M. ras genes. *Annu Rev Biochem*. 1987; 56: 779-827.-DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev.bi.56.070187.004023>.

36. Gimple R.C., Wang X. RAS: Striking at the core of the oncogenic circuitry. *Front Oncol.* 2019; 9: 965.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00965>.
37. Hunter J.C., Gurbani D., Ficarro S.B., et al. In situ selectivity profiling and crystal structure of SML-8-73-1, an active site inhibitor of oncogenic K-Ras G12C. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014; 111(24): 8895-8900.-DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1404639111>.
38. Kwan A.K., Piazza G.A., Keeton A.B., et al. The path to the clinic: a comprehensive review on direct KRAS^{G12C} inhibitors. *J Exp Clin Cancer Res.* 2022; 41(1): 27.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13046-021-02225-w>.
39. John J., Sohmen R., Feuerstein J., et al. Kinetics of interaction of nucleotides with nucleotide-free H-ras p21. *Biochemistry.* 1990; 29(25): 6058-6065.-DOI: <https://doi.org/10.1021/bi00477a025>.
40. Traut T.W. Physiological concentrations of purines and pyrimidines. *Mol Cell Biochem.* 1994; 140(1): 1-22.-DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00928361>.
41. Ostrem J.M., Peters U., Sos M.L., et al. K-Ras(G12C) inhibitors allosterically control GTP affinity and effector interactions. *Nature.* 2013; 503(7477): 548-551.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nature12796>.
42. Nichols R.J., Cregg J., Schulze C.J., et al. A next-generation tri-complex KRASG12C(ON) inhibitor directly targets the active, GTP-bound state of mutant RAS and may overcome resistance to KRASG12C(OFF) inhibition. *Cancer Res.* 2021; 81(13 Supplement): 1261.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2021-1261>.
43. Adachi Y., Ito K., Hayashi Y., et al. Epithelial-to-mesenchymal transition is a cause of both intrinsic and acquired resistance to KRAS G12C inhibitor in KRAS G12C-mutant non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2020; 26: 5962-73.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-2077>.
44. Awad M.M., Liu S., Rybkin I.I., et al. Acquired resistance to KRASG12C inhibition in cancer. *N Engl J Med.* 2021; 384(25): 2382-2393.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105281>.
45. Luo J., Ostrem J., Pellini B., et al. Overcoming KRAS-mutant lung cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2022; 42: 1-11.-DOI: https://doi.org/10.1200/EDBK_360354.
46. Ceddia S., Landi L., Cappuzzo F. KRAS-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer: From Past Efforts to Future Challenges. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(16): 9391.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23169391>.
47. Rhett J.M., Khan I., O'Bryan J.P. Biology, pathology, and therapeutic targeting of RAS. *Adv Cancer Res.* 2020; 148: 69-146.-DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.acr.2020.05.002>.
48. Yaeger R., Solit D.B. Overcoming adaptive resistance to KRAS inhibitors through vertical pathway targeting. *Clin Cancer Res.* 2020; 26(7): 1538-1540.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-4060>.
49. Corral de la Fuente E., Olmedo Garcia M.E., Gomez Rueda A., et al. Targeting KRAS in non-small cell lung cancer. *Front Oncol.* 2022; 11: 792635.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.792635>.
50. Sun C., Hobor S., Bertotti A., et al. Intrinsic resistance to MEK inhibition in KRAS mutant lung and colon cancer through transcriptional induction of ERBB3. *Cell Rep.* 2014; 7(1): 86-93.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.02.045>.
51. Lito P., Saborowski A., Yue J., et al. Disruption of CRAF-mediated MEK activation is required for effective MEK inhibition in KRAS mutant tumors. *Cancer Cell.* 2014; 25(5): 697-710.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2014.03.011>.
52. Zhang X., Mao T., Xu H., et al. Synergistic blocking of RAS downstream signaling and epigenetic pathway in KRAS mutant pancreatic cancer. *Aging (Albany NY).* 2022; 14(8): 3597-3606.-DOI: <https://doi.org/10.18632/aging.204031>.
53. Mulcahy Levy J.M., Zahedi S., Griesinger A.M., et al. Autophagy inhibition overcomes multiple mechanisms of resistance to BRAF inhibition in brain tumors. *Elife.* 2017; 6: e19671.-DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.19671>.
54. Kinsey C.G., Camolotto S.A., Boespflug A.M., et al. Protective autophagy elicited by RAF→MEK→ERK inhibition suggests a treatment strategy for RAS-driven cancers [published correction appears in Nat Med. 2019 Mar 27]. *Nat Med.* 2019; 25(4): 620-627.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0367-9>.
55. Bond M.J., Chu L., Nalawansa D.A., et al. Targeted degradation of oncogenic KRASG12C by VHL-recruiting PROTACs. *ACS Cent Sci.* 2020; 6(8): 1367-1375.-DOI: <https://doi.org/10.1021/acscentsci.0c00411>.
56. Poongavanam V., Kihlberg J. PROTAC cell permeability and oral bioavailability: a journey into uncharted territory. *Future Med Chem.* 2022; 14(3): 123-126.-DOI: <https://doi.org/10.4155/fmc-2021-0208>.
57. Vidimar V., Park M., Stubbs C.K., et al. Proteolytic pan-RAS cleavage leads to tumor regression in patient-derived pancreatic cancer xenografts. *Mol Cancer Ther.* 2022; 21(5): 810-820.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-21-0550>.
- 58.* Bear A.S., Blanchard T., Cesare J., et al. Biochemical and functional characterization of mutant KRAS epitopes validates this oncoprotein for immunological targeting. *Nat Commun.* 2021; 12(1): 4365.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24562-2>.

Поступила в редакцию / Received / 27.03.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 11.06.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 13.06.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Азат Инзирович Муртазин / Azat I. Murtazin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5204-0942>, SPIN: 5673-4976.
Светлана Николаевна Алексахина / Svetlana N. Aleksakhina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2149-7728>, SPIN: 6898-4687.

Анна Дмитриевна Шестакова / Anna D. Shestakova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0649-9693>, SPIN: 7826-9376.

Евгений Владимирович Левченко / Evgeny V. Levchenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3837-2515>, SPIN: 2743-8968.

Евгений Наумович Имянитов / Evgeny N. Imyanitov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>, SPIN: 1909-7323.

* Полный список литературы размещен на сайте журнала: <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/6-24-The-Prospects>

