

REVIEW ARTICLE

肺癌とKRAS —その分子生物学と治療戦略—

古賀教将¹・光富徹哉¹

Lung Cancer and KRAS —Its Molecular Biology/Genetics and Therapeutic Strategy—

Takamasa Koga¹; Tetsuya Mitsudomi¹¹*Division of Thoracic Surgery, Kindai University Faculty of Medicine, Japan.*

ABSTRACT — Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog (KRAS) is a frequently activated oncogene in human cancer. Since its discovery over 30 years ago, efforts to develop therapies targeting KRAS have been unsuccessful. KRAS has been considered an undruggable target for several reasons: difficulty designing molecules that compete with the guanosine triphosphate (GTP) binding site because of the very high affinity between KRAS and GTP, and redundancy in post-transcriptional modifications required for membrane association and downstream signaling pathways. Inhibition of a single signaling pathway or post-transcriptional modification leads to the activation of other pathways. In addition, the patient survival of cancers with KRAS mutations is not always dependent on KRAS. However, a small molecule that covalently binds cysteine of the G12C mutant form of KRAS and that locks KRAS in its guanosine diphosphate (GDP)-bound inactive state was reported in 2013. Since then, several companies have developed KRAS^{G12C}-specific small-molecule inhibitors, such as sotorasib and adagrasib. The United States Food and Drug Administration granted accelerated approval to sotorasib in 2021 as a second-line and subsequent therapy for non-small-cell lung cancer (NSCLC) harboring a KRAS^{G12C} mutation. Further research, including the development of direct inhibitors targeting sites other than G12C in KRAS, combination strategies with KRAS^{G12C} inhibitors, countermeasures after resistance acquisition, and biomarkers for effective patient selection, are awaited.

(JJLC. 2022;62:188-199)

KEY WORDS — KRAS, KRAS^{G12C}, Non-small-cell lung cancer, Sotorasib, Adagrasib

Corresponding author: Tetsuya Mitsudomi.

Received December 10, 2021; accepted February 1, 2022.

要旨 — KRAS 遺伝子変異は非小細胞肺癌を含むヒトの癌で頻度の高いがん遺伝子変異の一つである。発見から 30 年以上の KRAS 変異陽性癌の治療法開発にもかかわらず、臨床的有用性を示す薬物は得られず、創薬不能な標的とされてきた。理由として、KRAS と GTP の親和性は高く結合阻害は困難、KRAS の下流シグナルや膜結合に必要な翻訳後修飾はいくつも平行しており、単一の経路や修飾反応の阻害では他の活性化が起こる、KRAS 変異陽性癌は必ずしも KRAS に生死が依存していないことなどが考えられる。2013 年に GDP 結合 KRAS に低分子化合物がはまるポケットが見出され、G12C 変異

KRAS に限局的ながら、KRAS を不活性な GDP 結合型に非可逆的に固定する化合物が報告された。この発見に基づき、ソトラシブやアダグラシブなどの G12C 特異的阻害剤が開発され、前者は 2021 年に米国で、2 次治療以降の KRAS^{G12C} 変異陽性非小細胞肺癌に対し迅速承認された。今後、G12C 以外の直接阻害剤、G12C 阻害剤との併用療法、耐性獲得後の対策、有効な患者選択のためのバイオマーカーなどについて、さらなる研究開発が待たれる。

索引用語 — KRAS, KRAS^{G12C}, 非小細胞肺癌, ソトラシブ, アダグラシブ

¹近畿大学医学部外科学教室呼吸器外科部門。
論文責任者：光富徹哉。

受付日：2021 年 12 月 10 日、採択日：2022 年 2 月 1 日。

緒 言

RAS 遺伝子は 1980 年代初期に、ヒトのがんより最初にクローニングされたがん遺伝子であり、そのファミリーには *HRAS* (染色体 11p15.5), *KRAS* (12p12.1) 及び *NRAS* (1p13.2) の 3 種類の遺伝子が含まれる。¹ 長い歴史にもかかわらず RAS を標的とした有効な治療法は確立されてこなかった。² 非小細胞肺癌 (NSCLC) においては *KRAS* 遺伝子変異が比較的高頻度に見出されるが、この他、大腸癌、胰癌などでも、その頻度が高い。^{1,2} 本総説では、肺癌の *KRAS* 変異を中心に、分子生物学的成果と、これまでの治療法開発を振り返るとともに、新しい治療戦略について述べる。

KRAS 発見の歴史

1980 年代に、ヒト腫瘍細胞から抽出した DNA をマウス NIH/3T3 細胞に導入すると、細胞が形質転換（がん化）することが示された。1982 年には、このがん化を担っている遺伝子が *HRAS* 遺伝子であることが示され、また同年には正常な *HRAS* とがん化能を持つ *HRAS* との違いは、コドン 12 の遺伝子変異により、たった一個のアミノ酸が置換されているだけであることが示された。^{1,3}

KRAS や *NRAS* 遺伝子変異も同様にヒトのがん細胞より同定され、これら *KRAS* 遺伝子群はグアニヌクレオチド結合タンパク質 (G タンパク質) をコードしていることも解明され、さらに、腫瘍由来の各 RAS 遺伝子がコードするタンパク質の特定部位（主としてコドン 12, 13, 61）における変異ホットスポットの存在とがん化との関係が明らかとなった。^{1,3}

KRAS の生物学

KRAS を含む、3 種類の RAS の遺伝子は全て分子量 21 kDa の類似のタンパク質をコードしている。RAS は G タンパク質の一員であり、グアノシン二リン酸 (GDP) と結合した不活性型構造と、グアノシン三リン酸 (GTP) と結合した活性型構造とを切り替え、細胞外から細胞内へのシグナル伝達のスイッチ的な役割を担っている。RAS がその上流の EGFR などの受容体型チロシンキナーゼからシグナルを受信するとグアニヌクレオチド交換因子 (GEF) である son of sevenless homolog 1 (SOS1) などを介して、GDP 結合型である不活性 RAS の GDP が GTP と交換され、RAS は活性型へと構造変化する。RAS そのものには弱い GTP 分解酵素活性があるが、GTP アーゼ活性化タンパク質 (GAP) と結合すると酵素活性

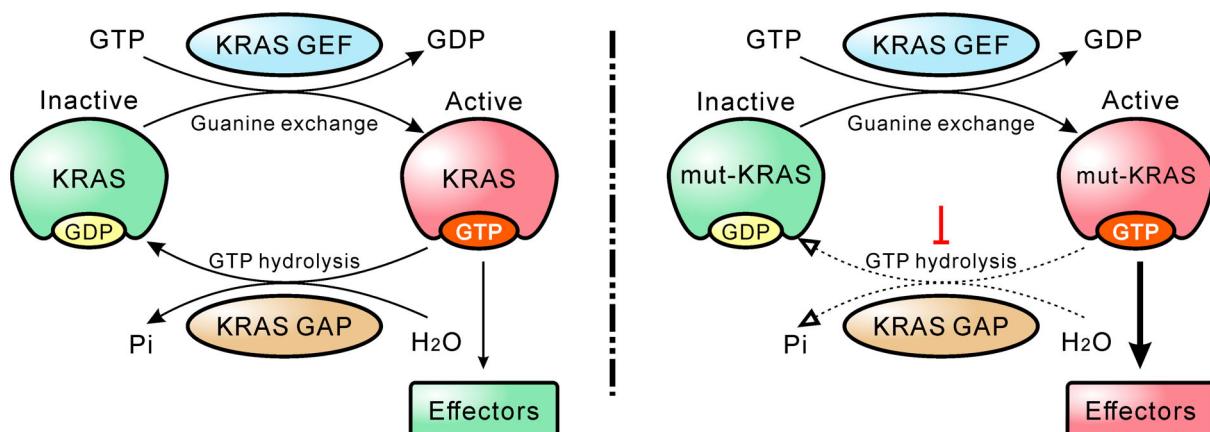


Figure 1. KRAS proteins as molecular switches that cycle between the guanosine diphosphate (GDP)-bound inactive state (turn off) and guanosine triphosphate (GTP)-bound active states (turn on).² Molecular switch mechanisms are shown schematically for wild-type and mutated KRAS on the left and right of this figure, respectively. The conversion from stable inactive GDP-bound forms to the active GTP-bound form is triggered by guanine nucleotide exchange factors (GEFs). Wild-type KRAS (KRAS) is activated by GEFs that stimulate the conversion from stable GDP-bound forms to active GTP-bound forms, which activate downstream signaling pathways through interactions with various effector proteins. Mutated KRAS (mut-KRAS) is also activated by GEFs, although the GDP-GTP exchange rates vary with the type of mutation. Conversion back to the inactive form is mediated by GTPase-activating proteins (GAPs) that accelerate the intrinsic GTP hydrolysis activity of KRAS efficiently by several orders of magnitude. Although KRAS has GTPase activity, the rate of its intrinsic GTP hydrolysis is generally very slow. Most active mutations in mut-KRAS proteins disrupt GAP interactions and keep mut-KRAS in an active, GTP-bound state. Consequently, it continuously activates downstream signaling pathways related to the cell growth and/or survival thought to cause tumorigenesis and malignant tumor growth. KRAS, Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog.

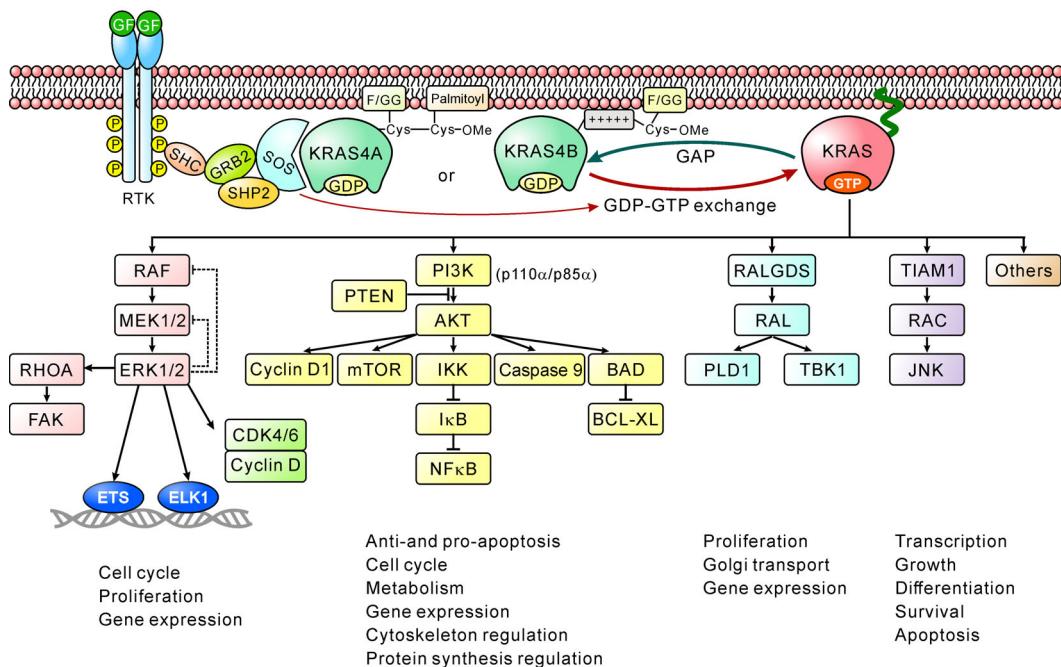


Figure 2. KRAS signaling pathway.² AKT, protein kinase B; BAD, BCL2-associated agonist of cell death; BCL-XL, B-cell lymphoma-extra large; CDK4/6, cyclin-dependent kinase 4/6; ELK1, ETS-like transcription factor-1; ERK, extracellular signal-regulated kinase; ETS, E26 transformation-specific; FAK, focal adhesion kinase; F/GG, farnesyl/geranylgeranyl; GF, growth factor; GRB2, growth factor receptor-bound protein 2; IKK, I kappa B kinase; I κ B, nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor; JNK, c-Jun N-terminal kinase; KRAS, Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; MEK, mitogen-activated protein kinase kinase; mTOR, mechanistic target of rapamycin; NF- κ B, nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells; PLD1, phospholipase D1; PI3K, phosphoinositide 3-kinase; PTEN, Phosphatase and tensin homolog; RAC, Ras-related C3 botulinum toxin substrate; RAF, rat fibrosarcoma; RAL, Ras-like protein; RALGDS, Ral guanine nucleotide dissociation stimulator; RHOA, Ras homolog family member A; RTK, receptor tyrosine kinase; SHC, (Src homology 2 domain-containing)-transforming protein; SHP2, Src homology 2 domain-containing phosphatase-2; SOS, son of sevenless; TBK1, TANK binding kinase 1; TIAM1, T lymphoma invasion and metastasis 1.

が著明に上昇する。GTP 結合活性型 RAS は、この働きにより GTP のリン酸が切り出されて GDP 結合の不活性型 RAS に戻る。これらのプロセスは「RAS サイクル」と呼ばれている (Figure 1)。^{2,3}

活性型 RAS は少なくとも 20 のエフェクタータンパク質と相互作用し、下流の細胞質内シグナル伝達カスケードを刺激する。⁴ その中でも RAF, RALGDS, PI3K が特に重要なエフェクターと考えられている。RAF は MAPK/ERK 経路を活性化し、細胞増殖を促進する。RALGDS は細胞の形質転換と細胞骨格の再編成を介する低分子量 GTP アーゼ RALA と RALB を活性化する。PI3K は、細胞の生存、成長、及び移動に重要な役割を果たす AKT ファミリーを活性化する (Figure 2)。²

RAS が機能するためには細胞膜に結合することが必須である。このため RAS は多段階の連続した翻訳後修飾を受け、細胞膜へと輸送される。

この一連の翻訳後修飾には、C 末端超可変領域のシステイン(C), 2つの脂肪族アミノ酸(A), 末端アミノ酸(X)よりなる CAAX モチーフが関与しており、最初にこの C 残基にイソプレノイドを結合させて脂溶性を高めるプレニル化を受ける。プレニル化は、ファルネシル化するファルネシルトランスクエラーゼ(FT)によるが、KRAS はゲラニルゲラニルトランスクエラーゼによるゲラニル化を受けることもある。プレニル化に加え、細胞膜結合に関与する翻訳後修飾には-AAX モチーフの切断、末端システインのカルボキシメチル化、及びさらに脂溶性を増すパルミトイル化が含まれる。^{1,3,4}

肺癌における KRAS の活性化変異

KRAS 変異の頻度は肺腺癌で高く、とりわけ粘液産生/

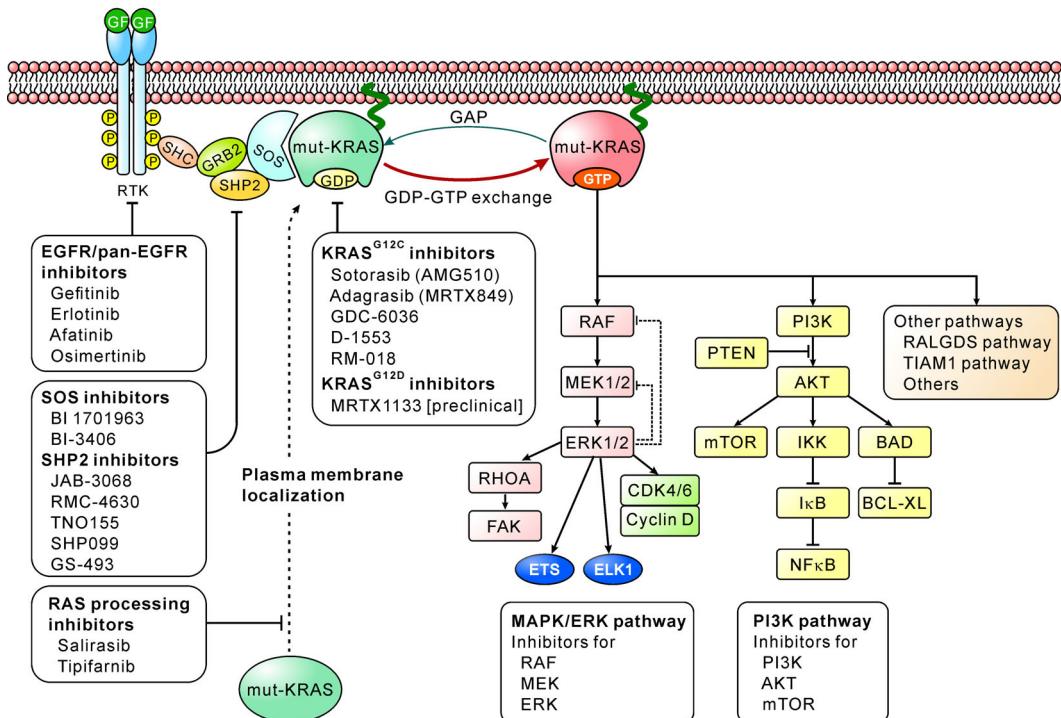


Figure 3. Development of mutated KRAS inhibitors for clinical application.³ Activated receptor tyrosine kinases (RTKs), including epidermal growth factor receptor (EGFR) family members, promote the exchange of GDP for GTP in KRAS. This activation can be reduced by inhibition of RTK, while the rate of GDP-GTP exchange and the amount of GTP-bound KRAS can be decreased by the inhibition of SOS or SHP2. Plasma-membrane localization is essential for both wild-type and mutated KRAS proteins to mediate multiple signal transductions, and post-translational modifications, including RAS protein prenylation, proteolysis, carboxymethylation, and palmitoylation in their C-terminal hypervariable regions, are required for plasma membrane localization. Inhibitors of these processes have been researched and developed for NSCLC with mutated KRAS (mut-KRAS) as well as other tumors. Various approaches have been developed to directly inhibit KRAS, including covalent allele-specific inhibitors that bind to KRAS^{G12C}. GTP-bound KRAS activates downstream signaling by binding to the KRAS-binding domain of effector proteins, such as RAF and p110, to activate the MAPK and PI3K signaling cascades, respectively. Both the MAPK and PI3K signaling cascades can be targets for mut-KRAS NSCLC.

杯細胞の形態を有する浸潤性粘液腺癌で高いとされている。肺腺癌におけるKRAS変異は白人では最も多い遺伝子変異（～30%）であるが、東アジア人（～10%）での頻度は低く、EGFR変異とは逆の関係の人種差がある。⁵最近公表されたLC-SCRUM-Japanの報告によると、日本での非扁平上皮NSCLC 5,166例（2015～2019年）の解析でKRAS変異率は15%と報告されており、変異サブタイプ別ではKRAS^{G12C}変異が最も多く4.5%（KRAS変異患者の29%）であった。⁶

KRAS変異NSCLCの特徴として喫煙との高い関連が指摘されている。⁵ NSCLCで最も頻度の高いKRAS^{G12C}変異（コドン12のGGTからTGTへの変異）は塩基GからTへのトランジション（プリン塩基同士、ピリミジン塩基同士の塩基置換）である。このGからTへの変異にはタバコの煙に含まれる発がん性化学物質の一つであるベンツピレンを代表とする多環芳香族炭化水素の関与が指摘されている。⁷⁻⁹ KRAS変異肺腺癌患者の割合は、20パック年（1日の喫煙本数×喫煙年数/20）未満の患者では5～6%であるのに対し、20パック年以上の患者では18%であるとの報告からも、喫煙とKRAS変異との関係が示唆される。⁵

これに対し、大腸癌や膀胱で頻度の高いKRAS変異はG12D（コドン12のGGTからGATへの変異）で、GからAへのトランジション（プリン塩基同士、ピリミジン塩基同士の塩基置換）である。このGからTへの変異にはタバコの煙に含まれる発がん性化学物質の一つであるベンツピレンを代表とする多環芳香族炭化水素の関与が指摘されている。⁷⁻⁹ KRAS変異肺腺癌患者の割合は、20パック年（1日の喫煙本数×喫煙年数/20）未満の患者では5～6%であるのに対し、20パック年以上の患者では18%であるとの報告からも、喫煙とKRAS変異との関係が示唆される。⁵

KRASは変異部位の違いにより異なる立体構造をとり、特にスイッチI及びスイッチII領域やGTP水解活性部位の構造変化の違いにより、異なったRASサイク

Table 1. Synthetic Lethal Partners of KRAS Grouped by Cellular Process²

Synthetic lethal partners	Molecular name
Cell cycle and mitosis	
Survivin	Survivin
Targeting protein for Xklp2	TPX2
Polo-like kinase 1	PLK1
Anaphase-promoting complex/cyclosome	APC/C
Cyclin-dependent kinase 4	CDK4
Checkpoint kinase 1	Chk1
MAPK-activated protein kinase 2	MK2
Cell survival	
Wilms tumor 1	WT1
B-cell lymphoma-extra large	BCL-XL1
Transcriptional programs	
GATA-binding protein 2	GATA2
Snail family transcriptional repressor 2	SNAIL2
Growth and survival signals	
TANK binding kinase 1	TBK1
Mitogen-activated protein kinase kinase kinase 7	MAP3K7/TAK1
Discoidin domain receptor 1	DDR1
Notch	Notch

Synthetic lethal partners unique to KRAS mutant but not wild-type cells were identified using drug library screens, cell-line-based screens, or CRISPR/Cas9-based methodologies.

ル異常 (Figure 1) 及びエフェクター指向性の違いをきたす。³ エフェクター指向性の違いとして, KRASG12D では PI3K 経路を活性し易いのに対し, KRASG12C では RALA/B 経路に指向性が高いと報告されている。¹ 変異サブタイプと臨床的な予後との関係について必ずしも一定の結論は得られていない。

KRAS 変異を有する NSCLC は、他にも様々な遺伝子変異を有している例が多く、多様性の高い腫瘍群である。共存する遺伝子変異(共変異)に基づいた、KRAS 変異肺癌のサブクラス分類が提唱されている。提唱されている分類では、STK11/LKB1 変異の共存する KL サブグループでは PD-L1 発現が低く、免疫チェックポイント阻害剤での有効性が低い。TP53 変異の共存する KP サブグループでは、遺伝子変異量 (TMB) が多く、PD-L1 も高発現しているため、免疫チェックポイント阻害剤での効果が期待できる。CDKN2A/B の不活化と TTF1 が低発現である KC サブグループは粘液産生組織所見を呈する場合が多く、mTORC1 のシグナルが抑制されている。KRAS 変異陽性肺腺癌患者 40 例の無再発生存期間 (RFS) の部分集団解析では、KP サブグループの RFS は KL + KC 患者集団及び KC サブグループより有意に長く (それぞれ P=0.029 及び 0.0269, ログランク検定), KC サブグループが最も短かった。同様の結果は、所属リンパ節転

移及びアジュvant療法の有無を共変量とした多変量解析からも得られた。¹⁰

KRAS 変異肺癌に対する分子標的治療

Figure 3 は、今までの KRAS 遺伝子変異を標的とした治療(薬)開発のまとめである。³ 開発の歴史を振り返り、KRAS 治療を困難としてきた理由を考察し、本総説執筆時点で期待されている開発薬剤について述べたい。

これまでの研究から KRAS 変異を持つ様々な細胞株で、KRAS 変異への依存度が異なることが報告されている。KRAS 変異を有する肺癌細胞株にて siRNA で KRAS の発現を遮断しても、上皮間葉転換 (EMT) で間葉系に分化した細胞株は KRAS 非依存的に生存を維持することが報告されている。¹¹ このような特性を持つ肺癌細胞では変異 KRAS を標的とする治療法開発は困難であることが予想される。EMT に関連して、多数の KRAS 変異細胞株について、41 のエフェクター分子族を siRNA により系統的に発現阻止し、その結果起る表現型の変化が詳細に検討され、KRAS 変異を有するがん細胞は KRAS 依存型と RSK (ribosomal S6 kinase) 依存型に二大別できることが示された。KRAS 依存型は RAF-MAPK 経路に強く依存しており上皮型を示し、解糖系に依存している。一方、RSK 依存型ではがん遺伝子依存 (oncogene addiction) が KRAS より RSK にスイッチしており、mTOR が下流経路として重要で間葉型を呈し酸化的リン酸化が亢進している。¹²

RAS 阻害剤の創薬には、RAS 分子を直接標的とするアプローチと、RAS 翻訳後修飾やシグナル伝達経路の分子を標的とする間接的なアプローチがある。代表的な直接的アプローチは RAS と GTP の結合阻害剤の開発であるが、細胞内の GTP 濃度が高く RAS と GTP の親和性が高い、薬剤の結合に適当なポケットが存在しないなどから困難であった。^{13,14} そのため、RAS の細胞膜結合阻害剤の開発が盛んに行われた。前述のように細胞膜結合プロセスには複数の経路が存在し、RAS 分子(HRAS, KRAS 4A, 4B, NRAS)によても異なる。¹⁻³ そのため、FT を阻害しても代替の経路により脂質修飾(プレニル化)されてしまう。ファルネシルチオサリチル酸であるサリラシブは、*in vitro* では強くプレニル化タンパク質メチルトランスフェラーゼ活性を阻害したが、KRAS 変異陽性肺腺癌患者を対象とした第 II 相臨床試験で有効性を示せなかった。¹⁵

RAS 下流の RAF-MEK-ERK シグナル伝達経路は細胞の増殖や生存に必須であり、この経路に対する治療法開発が行われてきた。しかし、MEK 阻害剤セルメチニブとドセタキセルとの併用については、KRAS 変異を持つ NSCLC 患者を対象に実施された第 III 相臨床試験

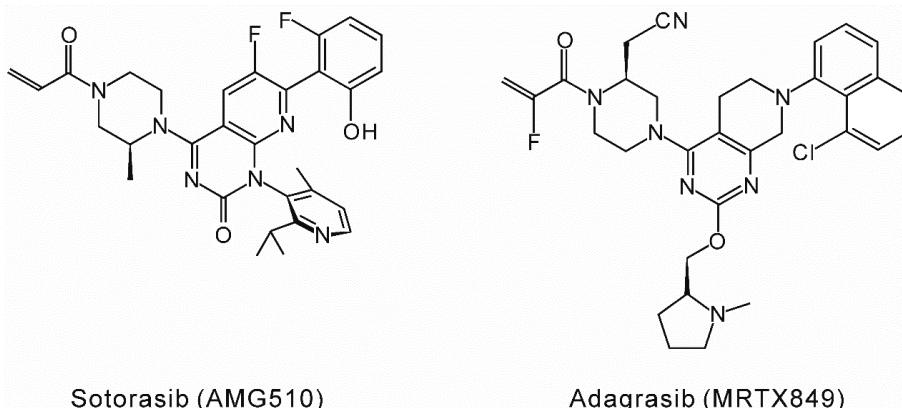
Table 2. Registered Trials of KRAS^{G12C} Inhibitors on ClinicalTrials.gov¹⁹

Reference	Stage/ Status	Other drugs	Enroll- ment	Design
Sotorasib (AMG510) [Amgen]				
NCT03600883 CodeBreaK 100	Phase 1/2: recruiting	+ / – anti-PD-1/L1	733	Sotorasib monotherapy in patients with advanced solid tumors + KRAS ^{G12C} and sotorasib combination therapy (anti-PD1/L1) in patients with advanced NSCLC + KRAS ^{G12C}
NCT04185883 CodeBreaK 101	Phase 1b/2: recruiting	+ / – anti-cancer therapies	1280	Sotorasib monotherapy and in combination with other anti-cancer therapies in patients with advanced solid tumors + KRAS ^{G12C}
NCT04380753 CodeBreaK 105	Phase 1: active, not recruiting	Monotherapy	12	Sotorasib in patients of Chinese descent with advanced/metastatic solid tumors with KRAS ^{G12C}
NCT04303780 CodeBreaK 200	Phase 3: active, not recruiting	vs. docetaxel	345	Sotorasib vs. docetaxel in pre-treated locally advanced and unresectable or metastatic NSCLC patients with KRAS ^{G12C}
NCT04933695 CodeBreaK 201	Phase 2: not yet recruit- ing	Monotherapy	170	An open-label study of sotorasib in metastatic NSCLC patients with KRAS ^{G12C} in need of first-line treatment
NCT04625647 S1900E	Phase 2: recruiting	Monotherapy	116	Sotorasib in participants with previously treated stage IV or recurrent KRAS ^{G12C} mutated non-squamous NSCLC
NCT05054725	Phase 2: recruiting	+ RMC-4630	46	Combination of RMC-4630 and sotorasib for NSCLC with KRAS ^{G12C} after failure of prior standard therapies
NCT05118854	Phase 2: not yet recruit- ing	+ cisplatin (or carboplatin) and pemetrexed	27	Neoadjuvant sotorasib in combination with chemotherapy for resectable stage II A-IIIB non-squamous NSCLC with KRAS ^{G12C}
Adagrasib (MRTX849) [Mirati Therapeutics]				
NCT03785249 KRYSTAL-1	Phase 1/2: recruiting	+ / – afatinib/ pembrolizumab/ cetuximab	565	Adagrasib in patients with advanced solid tumors with KRAS ^{G12C}
NCT04330664 KRYSTAL-2	Phase 1/2: active, not recruiting	+ TNO155	86	Combination of adagrasib with TNO155 in patients with advanced solid tumors and KRAS ^{G12C}
NCT04613596 KRYSTAL-7	Phase 2: recruiting	+ / – pembrolizumab	250	Adagrasib plus pembrolizumab for NSCLC with KRAS ^{G12C}
NCT04793958 KRYSTAL-10	Phase 3: recruiting	+ cetuximab vs. mFOLFOX6 or FOLFIRI	420	Adagrasib with cetuximab vs. chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer with KRAS ^{G12C}
NCT04685135 KRYSTAL-12	Phase 3: recruiting	vs. docetaxel	340	Adagrasib vs. docetaxel in patients with advanced NSCLC with KRAS ^{G12C}
NCT04975256 KRYSTAL-14	Phase 1: recruiting	+ BI 1701963	100	Adagrasib in combination with BI 1701963 in patients with advanced solid tumors with KRAS ^{G12C}
NCT05178888 KRYSTAL-16	Phase 1: recruiting	+ palbociclib	50	Adagrasib in combination with palbociclib in patients with advanced solid tumors with KRAS ^{G12C}
JDQ443 [Novartis]				
NCT05132075	Phase 3: not yet recruiting	vs. docetaxel	360	Randomized open label study of JDQ443 vs. docetaxel in previously treated subjects with locally advanced or metastatic NSCLC with KRAS ^{G12C}
NCT04699188	Phase 1b/2: recruiting	+ / – TNO155/ PDR001/ TNO155 and PDR001	345	JDQ443 in patients with advanced solid tumors harboring KRAS ^{G12C}
GDC-6036 [Roche]				
NCT04449874	Phase 1: recruiting	+ / – atezolizumab/ erlotinib/ cetuximab/ bevacizumab/ GDC-1971	342	GDC-6036 alone or in combination with other anti-cancer therapies in patients with advanced or metastatic solid tumors with KRAS ^{G12C}
LY3499446 [Eli Lilly]				
NCT04165031	Phase 1/2: terminated due to toxicity	+ / – abemaciclib/ erlotinib/cetuximab vs. docetaxel	5 (actual)	LY3499446 in patients with advanced solid tumors with KRAS ^{G12C}

Table 2. Registered Trials of KRAS^{G12C} Inhibitors on ClinicalTrials.gov¹⁹ (continued)

Reference	Stage/ Status	Other drugs	Enroll- ment	Design
LY3537982 [Eli Lilly]				
NCT04956640	Phase 1: recruiting	+ / - abemaciclib/ erlotinib/sintilimab/ temuterkib/ LY3295668/ cetuximab	260	LY3537982 in patients with advanced solid tumors with KRAS ^{G12C}
JNJ-74699157 [Wellspring Biosciences and Janssen]				
NCT04006301	Phase 1: terminated due to toxicity	Monotherapy	10 (actual)	JNJ-74699157 in patients with advanced solid tumors (including NSCLC, CRC) with KRAS ^{G12C}
D-1553 [InventisBio]				
NCT04585035	Phase 1/2: recruiting	+ / - standard treatment	200	D-1553 in patients with advanced or metastatic solid tumors with KRAS ^{G12C}
BI 1823911 [Boehringer Ingelheim]				
NCT04973163	Phase 1: recruiting	+ / - BI 1701963	245	BI 1823911 + / - anti-cancer therapies in patients with advanced or metastatic solid tumors with KRAS ^{G12C}
GFH925 [Genfleet Therapeutics (Shanghai)]				
NCT05005234	Phase 1/2: not yet recruiting	Monotherapy	128	GFH925 in patients with advanced solid tumors + KRAS ^{G12C} (phase 1) or advanced NSCLC + KRAS ^{G12C} (phase 2)
JAB-21822 [Jacobia]				
NCT05002270	Phase 1/2: recruiting	+ / - cetuximab	100	JAB-21822 monotherapy and combination therapy in adult patients with advanced solid tumors with KRAS ^{G12C}
NCT05009329	Phase 1/2: recruiting	Monotherapy	144	JAB-21822 in patients with advanced solid tumors with KRAS ^{G12C}
YL-15293 [Shanghai YingLi Pharmaceutical]				
NCT05119933	Phase 1/2: recruiting	Monotherapy	55	YL-15293 in subjects with advanced solid tumors with KRAS ^{G12C}

All clinical trial data related to KRAS^{G12C} were retrieved from ClinicalTrials.gov on January 19, 2022, and summarized in this table. Abemaciclib, CDK4/6 inhibitor; BI 1701963, SOS1 inhibitor; GDC-1971, SHP2 inhibitor; LY3295668, specific Aurora-A kinase inhibitor; palbociclib, CDK4/6 inhibitor; PDR001 (spartalizumab), anti-PD-1; RMC-4630, SHP2 inhibitor; sintilimab, PD-1 inhibitor; temuterkib, ERK1/2 inhibitor; TNO155, SHP2 inhibitor.

**Figure 4.** Chemical structures of sotorasib and adagrasib.

(SELECT-1)において、ドセタキセル単剤と比較して無増悪生存期間(PFS)の改善は示されなかった。原因とし

て共変異やKRAS変異による腫瘍の感受性の違いが考察されている。¹⁶これに加えて、MEK阻害により、下流

Table 3. Summary of Preclinical Kinetics of Sotorasib and Adagrasib^{14,21}

	Sotorasib (AMG510)	Adagrasib (MRTX849)
k_{inact}/K_I (mM ⁻¹ s ⁻¹)	9.9	35±0.3
pERK IC50 (nM)	68 (in MIA PaCa-2) 14 (in H358)	5 (24 h, in MIA PaCa-2) 19.9 (ml/min/kg)
Mouse clearance	1.6 (l/h/kg) = 26.7 (ml/min/kg)	
Mouse Vss (l/kg)	0.7	2.02
Mouse BA (F%)	22-40	62.9

k_{inact}/K_I , a potent metric of the time-dependent inhibition for irreversible inhibitors, where k_{inact} and K_I are the rate of inactivation and the reversible affinity of the inhibitor, respectively; MIA PaCa-2, a human pancreatic cancer cell line harboring KRAS^{G12C}; H358, a human non-small-cell lung cancer cell line harboring KRAS^{G12C}; Vss, steady state volume of distribution; BA, bioavailability.

にある ERK から複数の MAPK への負のフィードバックが軽減され、MEK-ERK 経路の再活性化が起きることも、SELECT-1 試験で十分な効果が示されなかった大きな要因と考えられる。¹⁷ また代償経路の活性化も示唆されている。²

KRAS 変異を有するがん細胞における synthetic lethality (合成致死性) を特定する研究も行われてきた。RAS 野生型と変異型細胞に対して、CRISPR/Cas9 遺伝子編集や siRNA により特定の遺伝子を削除もしくは無効化したり発現を抑制したりして、選択的に RAS 変異細胞を死滅させる合成致死活性を持つ遺伝子が多数スクリーニングされた。Table 1 に報告された主な合成致死遺伝子をまとめた。² 合成致死分子とされた CDK4 について、KRAS 変異 NSCLC 患者を対象として、CDK4/6 阻害剤であるアベマシクリブとエルロチニブとを比較する第 III 相臨床試験が行われた。PFS と奏効率は改善されたが、主要評価項目である全生存期間 (OS) は改善されなかった。¹⁸

KRAS^{G12C} を標的とした治療法の開発

前述のように、RAS と GTP の結合阻害剤の創薬は困難とされてきた。^{13,14} しかし、2013 年に Shokat らのグループによって KRAS^{G12C}-GDP 複合体 (KRAS^{G12C}/GDP) のスイッチ II 領域の内側にスイッチ II ポケット (SII-P) と呼ばれる cryptic groove (隠れた薬剤ポケット) が特定され、ここに低分子化合物が結合するとアロステリック効果によって GDP と GTP の交換反応が阻害され、KRAS は不活性型に留まることが示された。³ この知見に基づき多数の KRAS^{G12C} の特異的阻害剤 (G12Ci) が合成され、ソトラシブ (sotorasib, AMG510), アダグラ

シブ (adagrasib, MRTX849), JDQ443, GDC-6036, LY3537982, D-1553, BI 1823911 などが既に臨床試験に供され、ソトラシブは米国で、2021 年 5 月に全身治療歴を有する KRAS^{G12C} 変異陽性 NSCLC 成人患者の治療薬として迅速承認されている (Table 2).¹⁹ これら薬剤は KRAS^{G12C}/GDP の SII-P に特異的に結合し、その近傍の変異したシスティン 12 残基と共有結合してスイッチオフ状態で RAS サイクルを不可逆的に停止させる。³ ソトラシブとアダグラシブの構造式を Figure 4、非臨床試験のキネティックス及び臨床第 I/II 相試験の成績を Table 3 と 4 に示す。^{13,14,19-22}

既治療 NSCLC 患者を含む、KRAS^{G12C} 変異固体腫瘍患者を対象とした臨床第 I/II 相試験において、ソトラシブ及びアダグラシブのヒトへの経口投与の推奨用量は、それぞれ 960 mg QD 及び 600 mg BID であり、この用量での忍容性は高く、臨床的に許容されない有害事象はこれまでのところ報告されていない (Table 4).^{13,22} ソトラシブ単回 (960 mg) 経口投与後の、未変化体の最大血中濃度 (C_{max}) は 7.50 μg/ml, C_{max} 到達時間中央値は 2.0 時間、半減期は 5.5±1.8 時間であった。一方、アダグラシブの血中半減期は約 24 時間と長かった。^{13,22}

ソトラシブの第 I 相試験の NSCLC 症例、及び既治療 NSCLC 患者を対象とした第 II 相試験では、客観的奏効率 (ORR) はそれぞれ 32.2% と 37.1%，病勢コントロール率 (DCR) は 88.1% と 80.6%，PFS 中央値は 6.3 か月と 6.8 か月の治療成績であった。^{13,20} またアダグラシブ投与による第 I/II 相試験においても、NSCLC 部分集団の ORR 及び DCR はそれぞれ、45% 及び 96% と報告されている (Table 4).²²

これらの G12Ci の成績は、創薬困難とされてきた KRAS 変異腫瘍に対する特異的治療として評価できる。しかしながら、EGFR 阻害剤や ALK 阻害剤がそれぞれの遺伝子異常を有する NSCLC で示す高い奏効率や PFS 延長効果などの成績は得られていない。KRAS^{G12C} 変異陽性肺腺癌細胞も共変異や遺伝子異常により前述の KP, KL, KC サブグループのような多様性を有し、かつ EMT で間葉系に分化した細胞は KRAS^{G12C} に対する依存が低いものと考えられる。KRAS を標的とした治療では効果のばらつきは避けられないことが予想される。

G12Ci の効果増強のため併用療法の検討も進められている。KRAS 上流の受容体チロシンキナーゼ (RTK) や後述する SOS1 や Src homology 2 domain-containing phosphatase-2 (SHP2) 阻害剤及び下流のエフェクターや免疫チェックポイント阻害剤などが併用薬剤候補とされ、臨床試験も開始されている (Table 2).¹⁹

G12Ci の耐性獲得機序についても研究されている。アダグラシブに対する耐性を獲得した NSCLC 患者の腫瘍

Table 4. Summary of Clinical Studies of Sotorasib and Adagrasib^{13,14,20,22}

	Sotorasib (AMG510)		Adagrasib (MRTX849)
	Phase 1 cohort of CodeBreaK 100	Phase 2 cohort of CodeBreaK 100	KRYSTAL-1 phase 1/2
Patient enrollment	129 patients with advanced solid tumors harboring KRAS ^{G12C} 59 with NSCLC, 42 with CRC, and 28 with other tumors	126 patients with NSCLC harboring KRAS ^{G12C}	110 patients with solid tumors (as of 30 August 2020) 79 patients with pretreated NSCLC, 24 with CRC, and 7 with other solid tumors
Patient characteristics at baseline in subgroup with NSCLC	N = 59 53 patients (89.8%) were current or former smokers. 53 (89.8%) had received anti-PD-1/PD-L1 therapies. All (100%) had received platinum-based chemotherapy.	N = 126 Previous treatment 81% of the patients with PD after Pt-based chemotherapy + checkpoint inhibitors 19% with PD after receiving one of them	N = 79 78% ECOG PS 0/1 57% female, 43% male Median age: 65 years old (range, 25–85)
Dose regimen	180 mg to 960 mg p.o. QD	960 mg p.o. QD	600 mg p.o. BID
Follow-up	Median 11.7 months (range, 4.6 to 21.2 months)	Median 15.3 months (range, 1.1 to 18.4 + months)	
Efficacy in subgroup with NSCLC	N = 59 CR: n = 0 Confirmed ORR: n = 19 (32.2%) DCR: n = 52 (88.1%) mPFS: 6.3 months (range, 0.0 + to 14.9)	N = 124 Confirmed ORR: 37.1% DCR: 80.6% Median duration of response: 11.1 months mPFS: 6.8 months	N = 51 (evaluable patients) ORR: n = 23 (45%, including 5 unconfirmed PRs) DCR: 96% (49/51) Median time on treatment: 8.2 months (range, 1.4 to 13.1 +)
Safety and tolerability	N = 129 No dose-limiting toxic effects from 180 mg to 960 mg QD Any TRAEs: n = 73 (56.6%) Grade ≥ 3: n = 15 (11.6%) Grade 4: n = 1 (0.8%); increased ALT Grade 5: n = 0 Serious TRAEs: n = 2 (1.6%) Common TRAEs (≥10%): diarrhea (20.2%), increased AST (10.9%), increased ALT (10.1%)	N = 126 Any TRAEs: n = 88 (69.8%) Grade 3: n = 25 (19.8%) Grade 4: n = 1 (0.8%); dyspnea and pneumonitis Grade 5: n = 0 Common TRAEs (≥10%): diarrhea (31.7%), nausea (19.0%), increased ALT (15.1%) and AST (15.1%), fatigue (11.1%) Treatment discontinuation caused by TRAEs: n = 9 (7.1%)	In the subgroup with NSCLC (N = 79) Common TRAEs (≥20%): nausea (54%), diarrhea (48%), vomiting (34%), fatigue (28%), and increased ALT (23%) Serious TRAEs of Grade 3/4: hyponatremia (3%, 2/79)
PK	At a dose of 960 mg p.o. QD C _{max} : 7.50 μg/ml (CV 98.3%) Median T _{max} : 2.0 h (range, 0.3 to 6.0 h) AUC _{24h} : 65.3 h × μg/ml Mean (± SD) elimination T _{1/2} : 5.5 ± 1.8 h	Not available	T _{1/2} : about 24 h

AE, adverse event; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate transaminase; AUC, area under the concentration-time curve; BID, twice a day; C_{max} and T_{max}, the maximum concentration of a drug reached in plasma and the amount of time the concentration remains at C_{max}; CR, complete response (confirmed); CRC, colorectal cancer; CV, coefficient of variation; DCR, disease control rate (confirmed complete/partial response or stable disease); ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; NSCLC, non-small-cell lung cancer; ORR, objective response rate (confirmed); PD, progressive disease; PK, pharmacokinetics; p.o., orally; mPFS, median progression-free survival; QD, once a day; T_{1/2}, the amount of time taken for C_{max} to drop by half; TRAE, treatment-related AE.

組織や血漿 DNA の解析において耐性に関与する遺伝子のポリクローナルな異常が報告された (Figure 5).^{23,24} KRAS 遺伝子の獲得耐性機序 (on-target 機序) として, KRAS^{G12C} 遺伝子における別のコドンの変異 (2 次変異) や同一コドンの新たな変異 (同一アレルのシス変異), KRAS の野生型対立遺伝子の活性化変異 (異なるアレルのトランス変異), KRAS^{G12C} の遺伝子増幅が検出された。^{23,24} また off-target 機序として, NRAS や他のがん遺伝子の活性変異や遺伝子増幅, MAPK カスケードの

BRAF, MAP2K1 の遺伝子変異が検出された。^{23,24} さらに腺癌から扁平上皮癌への表現型の変化による耐性獲得機序も認められた。これらは他の G12Ci に対しても耐性を示すと考えられる。われわれは, KRAS^{G12C} を導入した Ba/F3 細胞を変異原である ENU 存在下にソトラシブ, アダグラシブに曝露することで得た多くの耐性株から, 12 種類の KRAS 2 次変異を検出した。その中には臨床例で検出された G13D, R68S, Y96D が含まれる。²⁵ これら耐性株のうち, G12C + Y96D/S 両変異株はソトラシブと

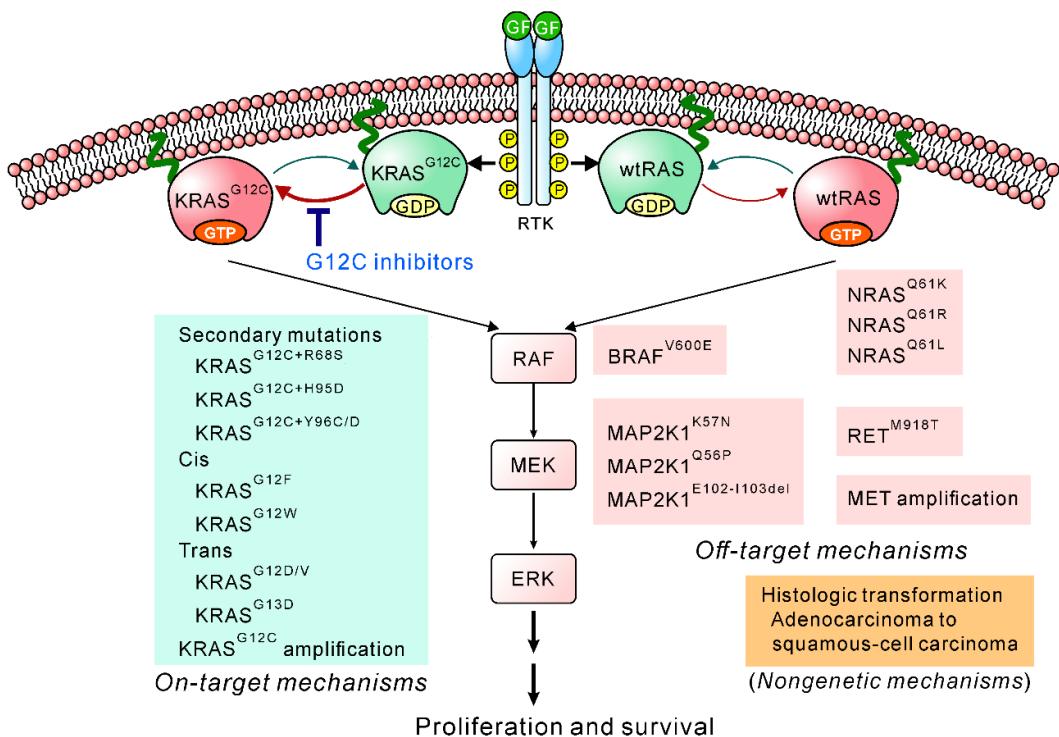


Figure 5. Acquired resistance to adagrasib with the emergence of heterogeneous resistance alterations in patients with KRAS^{G12C} NSCLC.^{23,24} Genomic alterations were detected using a next-generation sequencing assay or droplet digital PCR in tissue samples or circulating tumor DNA from patients with KRAS^{G12C} NSCLC who acquired resistance to adagrasib after initially showing stable disease or an objective response to the treatment. Tissue biopsy specimens taken before treatment and at the time of acquired resistance to adagrasib were compared histologically. Limited sequencing reads support the notion that acquisition of the secondary cis mutation at codon 12 in KRAS, KRAS^{G12F}, is a potential resistance mechanism. BRAF, v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1; MET, mesenchymal epithelial transition factor; RET, rearranged during transfection.

アダグラシブに対して親株の100倍以上の耐性を示したが、それら以外の2次変異株は両阻害剤に対する感受性が異なっていた。²⁵ 耐性出現時に薬剤をシフトすることで、KRAS阻害効果を持続させることが期待される。

G12C以外の変異KRAS阻害剤への展開

G12C以外の変異KRASに対して、SII-Pを標的とするアロステリック阻害剤を創薬するには課題が存在する。システインはSH基を有する唯一のアミノ酸であり、マイケル付加反応によって、アクリルアミド基と不可逆的な共有結合をつくる。これを利用して多くのG12Ciが開発された。その他のアミノ酸変異KRASではこのような結合は形成されない。しかし、共有結合に匹敵するほど強いSII-P親和性を持つ化合物により、この課題は解決できる。実際にKRAS^{G12D/GDP}のSII-Pに高親和性の(解離定数=~0.2 pM)G12D特異的阻害剤MRTX1133が合成され前臨床開発段階にある。²⁶

新たな創薬ターゲット

近年新たな創薬ターゲットとして、KRAS上流のSOS1あるいはSHP2を標的としたKRAS変異癌治療も検討されており、これらの阻害剤はG12Ciの併用薬候補としても注目されている。^{27,28} SOS1はGDP-RASからGTP-RASへの変換を促進するGEFの一つであり、RASの活性化を促進するだけではなく、MAPK/ERK経路の正のフィードバック回路にも関与している。^{29,30} 選択的SOS1阻害剤のBI-3406はRASに結合するための触媒部位に直接結合し、RASとSOS1の結合を競合的に阻害することで、RAS活性化を抑制する。SOS1とMEK阻害剤トラメチニブの併用により、KRAS^{G12C}ならびにKRAS^{G13D}変異を有する癌細胞株に対して、非臨床試験で増殖抑制効果を示した。²⁸ SHP2は、リン酸化チロシンを特異的に脱リン酸化する酵素で、細胞質や核内に広く分布する。SHP2は様々なシグナル伝達に関与するが、RTKからRAS-RAF-MEK-ERK経路を促進し、細胞増殖

を促す。ヒト KRAS 変異肺癌の *in vivo* 異種移植腫瘍モデルでは、SHP2 を SHP2 阻害剤 (GS-493) により阻害すると MEK 阻害剤 (トラメチニブ)との併用で、単独よりも強い増殖抑制効果が認められた。²⁷

結 語

KRAS を含め、変異 RAS は創薬不可能な標的とされてきた。その理由として、活性型 RAS の GTP との結合親和性の高さ、高レベルの細胞内 GTP 濃度、RAS 分子表面の薬剤結合ポケットの不在が挙げられ、直接 RAS 分子を標的とする阻害剤開発の困難さの大きな要因とされてきた。これらは、アレル特異的なアロステリック阻害剤の登場により、少なくとも KRAS^{G12C} 肺癌に関して、一つの解決策が見出されたものと考えられる。しかし、依然以下のような困難が想定される。1) 必ずしも全ての RAS 変異腫瘍が変異 RAS 依存的でない。2) RAS を含むシグナル経路は複雑で、冗長性を有しており、一つの経路を阻害しても他の経路により癌細胞は生存できる。3) KRAS 変異は異なる構造と異なる生物化学的重要性を有する。本総説では触れなかったが、ヒトにおいて多くの RAS 類似 G タンパク質が存在することも困難さの一因と考えられる。臨床効果の期待される G12Ci の登場により、KRAS 変異を持つ肺癌の特性理解が深まることが期待される。さらなる治療成績向上と患者選択の向上とともに、他の KRAS 変異肺癌に対する治療法の開発を次世代の研究者に期待したい。

本論文内容に関連する著者の利益相反：古賀教将〔研究費・助成金などの総額〕日本ベーリンガーインゲルハイム、光富徹哉〔日当・講演料〕日本ベーリンガーインゲルハイム、アムジェン株式会社 (AMGEN)、イーライリリー、アストラゼネカ〔研究費・助成金などの総額〕日本ベーリンガーインゲルハイム、アストラゼネカ〔奨学（奨励）寄附金などの総額〕日本ベーリンガーインゲルハイム
AMGEN の資金提供を受け、株式会社アスカコーポレーションが本総説の執筆を支援した。

REFERENCES

- Román M, Baraibar I, López I, Nadal E, Rolfo C, Vicent S, et al. KRAS oncogene in non-small cell lung cancer: clinical perspectives on the treatment of an old target. *Mol Cancer*. 2018;17:33.
- Uras IZ, Moll HP, Casanova E. Targeting KRAS mutant non-small-cell lung cancer: past, present and future. *Int J Mol Sci*. 2020;21:4325.
- Moore AR, Rosenberg SC, McCormick F, Malek S. RAS-targeted therapies: is the undruggable drugged? *Nat Rev Drug Discov*. 2020;19:533-552.
- Chavan TS, Muratcioglu S, Marszalek R, Jang H, Keskin O, Gursoy A, et al. Plasma membrane regulates Ras signaling networks. *Cell Logist*. 2015;5:e1136374.
- Suda K, Tomizawa K, Mitsudomi T. Biological and clinical significance of KRAS mutations in lung cancer: an oncogenic driver that contrasts with EGFR mutation. *Cancer Metastasis Rev*. 2010;29:49-60.
- Tamiya Y, Zenke Y, Matsumoto S, Furuya N, Sakamoto T, Kato T, et al. Therapeutic impact of mutation subtypes and concomitant STK11 mutations in KRAS-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC): A result of nationwide genomic screening project (LC-SCRUM-Japan). *J Clin Oncol*. 2020;38(15_suppl):9589.
- Bos JL. ras oncogenes in human cancer: a review. *Cancer Res*. 1989;49:4682-4689.
- Pfeifer GP, Denissenko MF, Olivier M, Tretyakova N, Hecht SS, Hainaut P. Tobacco smoke carcinogens, DNA damage and p53 mutations in smoking-associated cancers. *Oncogene*. 2002;21:7435-7451.
- Mascaux C, Iannino N, Martin B, Paesmans M, Berghmans T, Dusart M, et al. The role of RAS oncogene in survival of patients with lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Br J Cancer*. 2005;92:131-139.
- Skoulidis F, Byers LA, Diao L, Papadimitrakopoulou VA, Tong P, Izzo J, et al. Co-occurring genomic alterations define major subsets of KRAS-mutant lung adenocarcinoma with distinct biology, immune profiles, and therapeutic vulnerabilities. *Cancer Discov*. 2015;5:860-877.
- Singh A, Greninger P, Rhodes D, Koopman L, Violette S, Bardeesy N, et al. A gene expression signature associated with “K-Ras addiction” reveals regulators of EMT and tumor cell survival. *Cancer Cell*. 2009;15:489-500.
- Yuan TL, Amzallag A, Bagni R, Yi M, Afghani S, Burgan W, et al. Differential effector engagement by oncogenic KRAS. *Cell Rep*. 2018;22:1889-1902.
- Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, Desai J, Durm GA, Shapiro GI, et al. KRAS^{G12C} inhibition with sotorasib in advanced solid tumors. *N Engl J Med*. 2020;383:1207-1217.
- Goebel L, Müller MP, Goody RS, Rauh D. KRasG12C inhibitors in clinical trials: a short historical perspective. *RSC Med Chem*. 2020;11:760-770.
- Riely GJ, Johnson ML, Medina C, Rizvi NA, Miller VA, Kris MG, et al. A phase II trial of salirasib in patients with lung adenocarcinomas with KRAS mutations. *J Thorac Oncol*. 2011;6:1435-1437.
- Jänne PA, van den Heuvel MM, Barlesi F, Cobo M, Mazieres J, Crinò L, et al. Selumetinib plus docetaxel compared with docetaxel alone and progression-free survival in patients with KRAS-mutant advanced non-small cell lung cancer: the SELECT-1 randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317:1844-1853.
- Kitai H, Ebi H. Key roles of EMT for adaptive resistance to MEK inhibitor in KRAS mutant lung cancer. *Small GTPases*. 2017;8:172-176.
- Goldman JW, Mazieres J, Barlesi F, Dragnev KH, Koczywas M, Göskel T, et al. A randomized phase III study of abemaciclib versus erlotinib in patients with stage IV non-small cell lung cancer with a detectable KRAS mutation who failed prior platinum-based therapy:

- JUNIPER. *Front Oncol.* 2020;10:578756.
19. Dunnett-Kane V, Nicola P, Blackhall F, Lindsay C. Mechanisms of resistance to KRAS^{G12C} inhibitors. *Cancers.* 2021;13:151.
 20. Skoulidis F, Li BT, Dy GK, Price TJ, Falchook GS, Wolf J, et al. Sotorasib for lung cancers with KRAS p.G12C mutation. *N Engl J Med.* 2021;384:2371-2381.
 21. Fell JB, Fischer JP, Baer BR, Blake JF, Bouhana K, Briere DM, et al. Identification of the clinical development candidate MRTX849, a covalent KRAS^{G12C} inhibitor for the treatment of cancer. *J Med Chem.* 2020;63:6679-6693.
 22. Jänne PA, Rybkin II, Spira AI, Riely GJ, Papadopoulos KP, Sabari JK, et al. KRYSTAL-1: Activity and safety of adagrasib (MRTX 849) in advanced / metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC) harboring KRAS G12C mutation. *Eur J Cancer.* 2020;138(supplement 2):S1-S2.
 23. Tanaka N, Lin JJ, Li C, Ryan MB, Zhang J, Kiedrowski LA, 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. *Cancer Discov.* 2021;11:1913-1922.
 24. Awad MM, Liu S, Rybkin II, Arbour KC, Dilly J, Zhu VW, et al. Acquired resistance to KRAS^{G12C} inhibition in cancer. *N Engl J Med.* 2021;384:2382-2393.
 25. Koga T, Suda K, Fujino T, Ohara S, Hamada A, Nishino M, et al. KRAS secondary mutations that confer acquired resistance to KRAS G12C inhibitors, sotorasib and adagrasib, and overcoming strategies: insights from in vitro experiments. *J Thorac Oncol.* 2021;16:1321-1332.
 26. Wang X, Allen S, Blake JF, Bowcut V, Briere DM, Calinisan A, et al. Identification of MRTX1133, a noncovalent, potent, and selective KRAS^{G12D} inhibitor. *J Med Chem.* 2022;65:3123-3133.
 27. Ruess DA, Heynen GJ, Ciecielski KJ, Ai J, Berninger A, Kabacaoglu D, et al. Mutant KRAS-driven cancers depend on PTPN11/SHP2 phosphatase. *Nat Med.* 2018;24:954-960.
 28. Hofmann MH, Gmachl M, Ramharter J, Savarese F, Gerlach D, Marszalek JR, et al. BI-3406, a potent and selective SOS1-KRAS interaction inhibitor, is effective in KRAS-driven cancers through combined MEK inhibition. *Cancer Discov.* 2021;11:142-157.
 29. Margarit SM, Sondermann H, Hall BE, Nagar B, Hoelz A, Pirruccello M, et al. Structural evidence for feedback activation by Ras·GTP of the Ras-specific nucleotide exchange factor SOS. *Cell.* 2003;112:685-695.
 30. Freedman TS, Sondermann H, Friedland GD, Kortemme T, Bar-Sagi D, Marqusee S, et al. A Ras-induced conformational switch in the Ras activator Son of sevenless. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103:16692-16697.