

Białko RAS jako terapeutyczny punkt uchwytu

RAS protein as a therapeutic target

Marta Belka, Violetta Krajka-Kuźniak

Katedra i Zakład Biochemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Białko RAS kontroluje procesy proliferacji, jednak jego mutacja prowadzi do niekontrolowanej proliferacji co zapewnia klasyczny rozwój nowotworu. Mutacje *KRAS* znajdujemy w najbardziej złośliwych nowotworach w tym 25% nowotworach płuc i 90% nowotworach trzustki. Pomimo opisanego szeregu mutacji w genie *KRAS*, ciągły brak leków celujących w tę mutację jest powodem prowadzenia intensywnych badań w zakresie tego zagadnienia. Kluczem odpowiedzi na brak inhibitorów jest zrozumienie biochemii RAS oraz w jaki sposób to białko wchodzi w interakcje z innymi białkami. W artykule dokonujemy charakterystyki białka RAS oraz przeglądu związków -inhibitorów o potencjalnym zastosowaniu terapeutycznym poprzez oddziaływanie na to białko. (*Farm Współ* 2023; 16: 12-18) doi: 10.53139/FW.20231604

Słowa kluczowe: Białko RAS, MAPK, inhibitory białka RAS

Abstract

The RAS protein controls proliferation processes, but its mutation leads to uncontrolled proliferation, which ensures the classic development of cancer. *KRAS* mutations are found in the most malignant cancers, including 25% of lung cancers and 90% of pancreatic cancers. Despite the description of several mutations in the *KRAS* gene, the continuous lack of drugs targeting this mutation is the reason for intensive research in this area. The key to answering these questions is understanding the biochemistry of RAS and how this protein interacts with other proteins. In this article, we characterize the RAS protein and review compounds-inhibitors with potential therapeutic use by targeting this protein. (*Farm Współ* 2023; 16: 12-18) doi: 10.53139/FW.20231604

Keywords: RAS protein, MAPK, inhibitors of RAS protein

Wprowadzenie

Białko RAS bierze udział w przekazywaniu sygnałów z błony komórkowej do wnętrza komórki, prowadzących do proliferacji, przeżycia, migracji czy śmierci komórki. Gen *KRAS*, kodujący białko RAS, należy do najczęściej zmutowanych onkogenów. Pacjenci z mutacją w tym genie posiadają gorsze prognozy i krótszy wskaźnik ogólnego przeżycia w porównaniu do pacjentów bez mutacji *KRAS*.

Z uwagi na fakt, że u 19% wszystkich pacjentów z nowotworami odnotowuje się mutacje w genie *KRAS* [1] prowadzone są intensywne badania nad stworzeniem cząsteczki, będącej inhibitorem białka RAS. Okazało się, że utrudnieniem w stworzeniu inhibitora białka RAS jest jego gładka powierzchnia, która nie pozwala na zwią-

zanie inhibitora i zablokowanie tym samym dostępu do GTP. Te trudności były przyczyną poszukiwania innego sposobu zahamowania aktywności białka RAS. Dalsze badania wskazały na inhibicję transferazy farnezylowej czy hamowanie kinaz takich RAF, MEK lub ERK.

W tej publikacji zostanie opisana struktura, funkcje białka RAS, jak również wybrane szlaki sygnałowe powiązane z aktywacją RAS. Dodatkowo zamieszczone zostaną przykłady nowych leków nacelowanych na białko RAS.

Struktura i funkcja białka RAS

Białka z rodziny RAS zawierają dwie domeny: katalityczną G na N-końcu oraz domenę C zlokalizowaną na C-końcu (rycina 1). Domena G jest wysoce

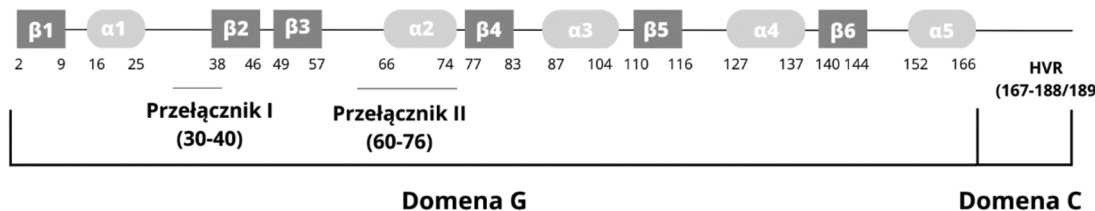
konserwatywna i obejmuje fragment białka od 1 do 165 aminokwasów. Struktura II rzędowa tej domeny tworzy hydrofobowy rdzeń złożony z 6-harmonijek połączonych z 5 hydrofilowymi łańcuchami α -helis oraz 5 pętlami G (ang. *loop*). Dodatkowo w obrębie domeny G wyróżnia się dwa przełączniki (ang. *switches*). Przełącznik I (30-40 aa) jest regionem odpowiedzialnym za wiązanie efektorów białka RAS. Z kolei przełącznik II (60-76aa) jest zaangażowany w wiązanie nukleotydów guaniny, grup fosforanowych czy jonów magnezu [2].

Domena C obejmuje 25 aminokwasów na C-końcu i wykazuje najmniejszą homologię, stąd określa się ją regionem wysoce zmiennym HVR (ang. *hypervariable region*). Region HVR jest zakończony motywem CAAX (C-cysteina, A- alifatyczny aminokwas oraz X- dowolny aminokwas). To miejsce jest celem potran-

slacyjnej modyfikacji, włączając m.in. prenylację, proteolizę i metylację, które umożliwiają wiązanie białka RAS do błony komórkowej [3].

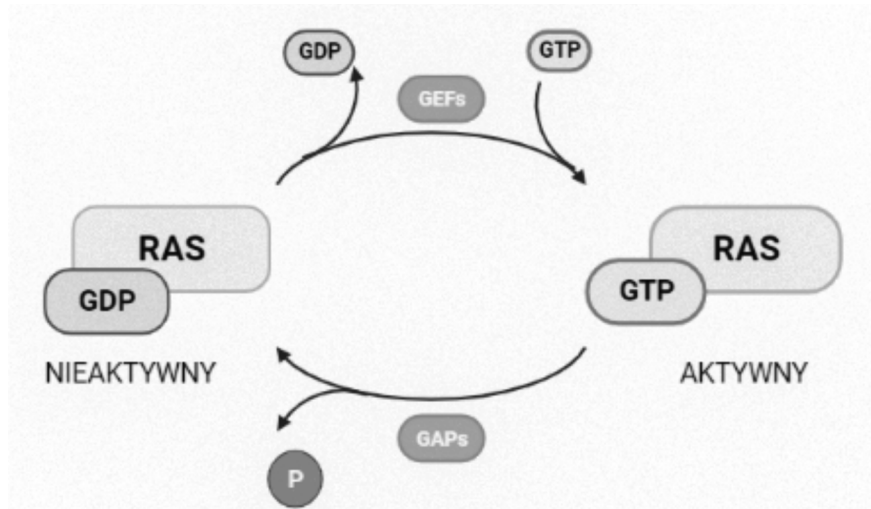
Funkcję białka RAS można porównać do działania włącznika, ponieważ polega na wiązaniu i wymianie GDP/GTP co warunkuje odpowiednio jego stan nieaktywny (RAS-GDP) lub aktywny (RAS-GTP) (rycina 2). Przejście białka RAS ze stanu nieaktywnego do aktywnego co prezentuje rycina 2, następuje pod wpływem białek regulatorowych takich jak:

- czynniki wymiany nukleotydów guaninowych (ang. *guanine nucleotide exchange factors*; GEFs) np. białka SOS (ang. *son of sevenless 1*; SOS1),
- białka aktywujące GTP-azę (ang. *GTP-ase activating proteins*; GAPs) np. neurofibromina 1 (NF1) [4,5].



Rycina 1. Struktura białka RAS [2]

Figure 1. The structure of RAS protein [2]



Rycina 2. Stan aktywny/nieaktywny białka RAS [2], GEFs- czynniki wymiany nukleotydów guaninowych; GAPs-białka aktywujące GTPazy (rycina przygotowana przy pomocy programu BioRender.com – dostęp 26.01.2023 r.)

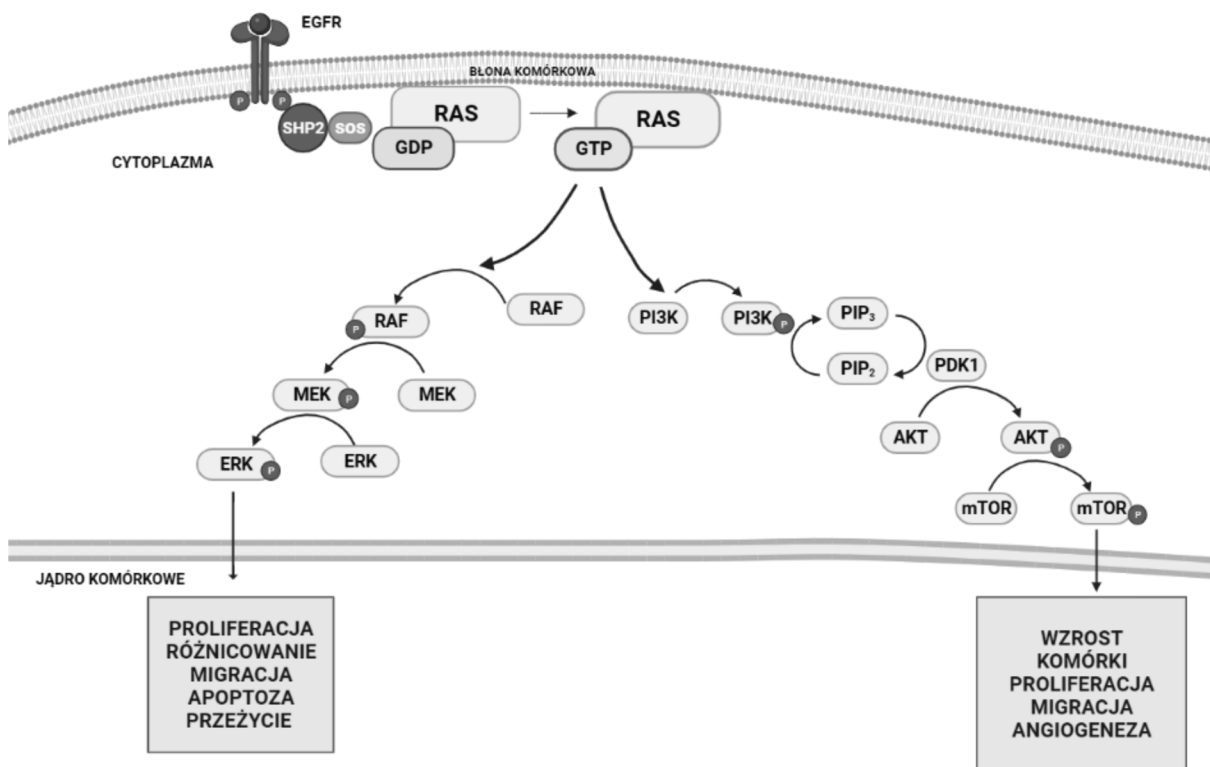
Figure 2. Active/inactive state of RAS protein [2], GEFs – guanine nucleotide exchange factors; GAPs – GTP-ase- activating proteins (The figure was created using the BioRender. com program – access 26.01.2023)

Ścieżki sygnałowe związane z białkiem RAS

Szereg badań wykazało, że białko RAS bierze udział w aktywacji wielu ścieżek sygnałowych w tym szlaku receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR). Konsekwentnie aktywacja EGFR prowadzi do aktywacji szlaku RAS/RAF/MAPK oraz szlaku PI3K/AKT, co zapewnia wzmożoną proliferację i zahamowanie apoptozy komórek nowotworowych [6].

Przekazywanie sygnału z udziałem białka RAS może rozpocząć się pod wpływem następujących czynników takich jak: nabłonkowy czynnik wzrostu (EGF), insulinooporny czynnik wzrostu (IGF-1), lub czynnik wzrostu fibroblastów (FGF), które wiążą się z odpowiednimi receptorami do wymienionych czynników zlokalizowanych w błonie. Jak prezentuje rycina 3, po połączeniu się receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR) z ligandem następuje dimeryzacja, aktywacja i autofosforylacja kilku jego reszt tyrozynowych po wewnętrznej stronie błony

komórkowej. Ufosforylowane reszty tyrozyny receptora błonowego są rozpoznawane przez domeny SH białek adaptorowych np. SHP2 (zawierająca homologię Src 2 (SH2) białkowa fosfataza tyrozynowa 2). Białko SOS pośredniczy w wymianie GDP na GTP w białku RAS. Kompleks RAS-GTP ma większe powinowactwo do RAF, która jest kinazą serynowo-treoninową, a jej aktywacja obejmuje dimeryzację i dalszą fosforylację. Ufosforylowana kinaza RAF aktywuje z kolei kinazy MEK1/2. MEK 1 i MEK2 są kinazami tyrozynowymi i serynowo-treoninowymi, które fosforylują i aktywują kinazy ERK1 i ERK2, zaliczane do grupy określanej mianem kinaz aktywowanych mitogenem (MAPK). Z kolei ufosforylowane kinazy ERK1/2 aktywują czynniki transkrypcyjne m.in. c-myc, c-fos czy NF- κ B [7]. Podsumowując, kaskada sygnałowa RAS-RAF-MEK-ERK przekazuje sygnały spoza komórki do cytoplazmy na jądrowe czynniki transkrypcyjne kontrolujące kluczowe procesy komórkowe, takie jak: proliferację, różnicowanie, migrację, apoptozę i przeżycie [7,8].



Rycina 3. Przekazywanie sygnału z udziałem białka RAS i innych szlaków (rycina przygotowana przy pomocy programu BioRender.com – dostęp 26.01.2023 r.)

Figure 3. Signaling transduction with RAS protein and other pathways (The figure was created using the BioRender. com program- access 26.01.2023)

Kompleks RAS-GTP może aktywować kinazę 3- fosfatydyloinozytoli (PI3K), która katalizuje przemianę 4,5-difosforanu fosfatydyloinozytoli (PIP2) do 3,4,5-trifosforanu fosfatydyloinozytoli (PIP3). Z kolei PIP3 przyczynia się do rekrutacji kinazy AKT do błony, gdzie ulega fosforylacji poprzez kinazę PDK1. Ufosforylowana kinaza AKT aktywuje kinazę serynowo-treoninową mTOR tzw. ssaczy cel rapamycyny (ang. *mammalian target of rapamycin*). Z kolei kinaza mTOR aktywuje czynniki transkrypcyjne, które regulują procesy wzrostu komórki, proliferacji, migracji oraz angiogenezy [9].

Mutacje w genach kodujących białko RAS a nowotwory

W obrębie rodziny białka RAS wyróżniamy 3 geny: *Kierstan rat sarcoma viral oncogene homolog (KRAS)*, *neuroblastoma ras viral oncogene homolog (NRAS)* oraz *Harvy rat sarcoma viral oncogene homolog (HRAS)*. Mutacje zmiany sensu skutkujące wzmocnieniem aktywności białka RAS i promujące onkogenezę, występują w około 95% w kodonie 12, 13 i 61 [10].

Skutkiem zmian w genach kodujących białko RAS jest wzmocnienie wiązania RAS-GTP przez fakt, zwiększonej wymiany nukleotydu i/lub osłabienie wią-

zania z białkami GAP. Badania wykazały, że istnieje zależność pomiędzy częstotliwością mutacji *KRAS*, *HRAS*, *NRAS*, jej lokalizacją w kodonie a rodzajem tkanki objętej procesem nowotworowym. *KRAS* jest protoonkogenem kodującym białko RAS, w którym dochodzi najczęściej do mutacji a występują one w gruczolakoraku trzustki, raku gruczołowym płuc, nowotworze jelita grubego. Mutacje genu *NRAS* są obecne w czerniaku i białaczce, a mutacje *HRAS* są najczęściej w nowotworze pęcherza moczowego, tarczycy oraz w nowotworach głowy i szyi. Nowotwory z mutacją *KRAS* w większości wypadków są wynikiem mutacji w kodonie 12, a czerniak z mutacją *NRAS* jest konsekwencją mutacji w kodonie 61 [11]. Z kolei mutacje *HRAS* występują z podobną częstotliwością w kodonach 12, 13 i 61 [12].

Podsumowując, w wyniku mutacji w genach *HRAS*, *NRAS* czy *KRAS* powstaje kodowane przez zmutowane geny białko RAS, które ze względu na utrudnioną hydrolizę pozostaje w postaci aktywnej (RAS-GTP), co może prowadzić do aktywacji szlaków sygnałowych RAS/RAF/MAPK i PI3K/AKT. Dlatego tak istotna jest u pacjenta onkologicznego ocena typu mutacji (*HRAS*, *NRAS*, *KRAS*), która zapewni wdrożenie celowanej terapii a zarazem wydłużenie czasu przeżycia.

Tabela I. Przykłady leków celujących w białko RAS, białka aktywujące oraz inne szlaki sygnałowe

Table I. Examples of drugs targeting RAS protein, activating proteins, and other signaling pathways

Cel	Nazwa leku	Typ nowotworu	Nr ref.
KRAS ^{G12C}	Sotorasib (AMG510)	niedrobnokomórkowy rak płuc, rak jelita grubego	NCT04625647
KRAS ^{G12C}	Adagrasib (MRTX849)	niedrobnokomórkowy rak płuc,	NCT04613596
Trasferaza farnesylova	Tipifarnib	nowotwory nabłonkowe narządów głowy i szyi,	NCT03719690
SOS	BI-1701963	guzy łite z mutacją <i>KRAS</i>	NCT04111458
SHP2	RMC-4630	rak trzustki, rak jelita grubego, niedrobnokomórkowy rak płuc	NCT04916236
SHP2	JAB-3068	rak przełyku rak głowy i szyi, niedrobnokomórkowy rak płuc	NCT03565003
RAF	Belvarafenib	czerniak	NCT04835805
RAF	LXH-254	czerniak, niedrobnokomórkowy rak płuc	NCT02607813
MEK i RAF	Belvarafenib, Combimetinibu,	czerniak, niedrobnokomórkowy rak płuc	NCT02974725
MEK i RAF	Trametinib oraz LXH-254	czerniak, niedrobnokomórkowy rak płuc	NCT02974725
ERK	Ulixerinib	rak trzustki	NCT03454035
ERK	LY-3214996	czerniak, niedrobnokomórkowy rak płuc, rak jelita grubego	NCT02857270

Inhibitory białka RAS

Przez długi czas uważano, że białko RAS nie może stanowić bezpośredniego celu terapeutycznego, ze względu na specyficzną strukturę, która utrudnia bezpośrednie związanie leku/inhibitora na jego powierzchni. Kolejne badania skupiły się na poszukiwaniu inhibitorów białek aktywujących RAS lub kluczowych enzymów, kinaz czy białek powiązanych szlaków sygnałowych (tabela I).

Inhibitory KRAS^{G12C}

Spośród wymienionych wcześniej mutacji najczęściej występującą jest mutacja KRAS znana jako KRAS^{G12C}. Mutacja w kodonie 12 upośledza hydrolizę GTP do GDP, prowadząc do konstytutywnej aktywności KRAS [13].

Jednym z pierwszych przebadanych klinicznie inhibitorów KRAS^{G12C} był Sotorasib (AMG510) (tabela I). Sotorasib wiąże się do G12 w stanie nieaktywnym białek RAS (RAS-GDP), hamując proliferację komórek i promując apoptozę [13,14].

28 maja 2021 r. Sotorasib został dopuszczony przez Food and Drug Administration (FDA) jako lek na niedrobnokomórkowy rak płuc u pacjentów z mutacją G12C w genie KRAS [15].

Kolejną cząsteczką będącą inhibitorem KRAS^{G12C} jest Adagrasib (MRTX849) (tabela I.) który został zatwierdzony 12 grudnia 2022 r. w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuc u pacjentów z mutacją KRAS^{G12C} [16]. Jego mechanizm działania podobnie jak sotorasibu wiąże się z hamowaniem proliferacji komórek [17].

Inhibitory modyfikacji potranslacyjnej RAS

Kolejnym celem inhibicji białka RAS były badania koncentrujące się na etapie potranslacyjnej modyfikacji tego białka. Główną rolę w tym procesie pełni transferaza farnezyli, która katalizuje dołączenie cząsteczki lipidu (farnezyli) na C-końcu białka. Ta modyfikacja zwiększa właściwości hydrofobowe białka RAS oraz ułatwia jego zakotwiczenie do wewnętrznej powierzchni błony cytoplazmatycznej komórki. Inhibitory transferazy farnezyli mogą być wykorzystane jedynie w nowotworach z mutacją HRAS, ponieważ w nowotworach z mutacją NRAS i KRAS mamy do czynienia z alternatywną prenylacją, która wówczas jest katalizowana przez transferazę geranylogeranyli [18].

Obecnie w drugiej fazie badań klinicznych jest

inhibitor transferazy farnezyli – Tipifarnib dedykowany pacjentom z płaskonabłonkowymi nowotworami głowy i szyi oraz tarczycy, którzy są nosicielami mutacji HRAS [19].

Inhibitory białka SOS

Inhibitory białka SOS powodują, że nie dochodzi do wiązania białka SOS z białkiem RAS (Rycina 3), tym samym zatrzymana jest wymiana nukleotydów GDP na GTP oraz blokowana jest aktywacja białka RAS [20]. W pierwszej fazie badań klinicznych jest inhibitor białka SOS, BI-170196, którego skuteczność oceniana jest w leczeniu zaawansowanych nowotworów jelita grubego u pacjentów z mutacją KRAS w monoterapii jak i w kombinacji z inhibitorem kinazy MEK – Trametinibem [21].

Inhibitory białek SHP2

Białka adaptorowe SHP2 wraz z białkami SOS oddziałują na białko RAS, prowadząc do zmian w jego konformacji, co wiąże się z uwolnieniem GDP a przyłączeniem GTP i tym samym jego aktywacji. Inhibitory białek SHP2, będą blokować tworzenie RAS-GTP [22]. Obecnie w badaniach klinicznych znajdują się inhibitory allosteryczne białek SHP2 takie jak RMC-4630, JAB-3068. RMC-4630 może mieć zastosowanie terapeutyczne u pacjentów z rakiem trzustki, jelita grubego oraz niedrobnokomórkowym rakiem płuc. Natomiast JAB-3068 w terapii raka przełyku, raka głowy i szyi oraz niedrobnokomórkowego raka płuc [21].

Inhibitory kinazy RAF

Kinazy serynowo-treoninowe RAF to złożona rodzina kinaz, która ulega fosforylacji pod wpływem aktywnego białka RAS. Inhibitory kinazy RAF takie jak Belvarafenib oraz LXH-254 są w pierwszej fazie badań klinicznych w odniesieniu do pacjentów z czerniakiem i z mutacją NRAS [23],[24]. Dodatkowo wykazano dla LXH-254 na podstawie pierwszej fazy badań klinicznych zastosowanie w terapii u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc z mutacją NRAS [25].

Inhibitory kinazy RAF i MEK

Kolejną kluczową kinazą oprócz wspomnianej kinazy RAF, aktywowaną przez białko RAS jest kinaza aktywowana przez mitogeny (MEK). W poszukiwaniu skutecznej terapii dla pacjentów z mutacją KRAS

i *NRAS* podjęto próby wykorzystania kombinacji leków. Badania kliniczne pierwszej fazy wskazały na celowanie w kinazy RAF i MEK [25], poprzez zastosowanie kombinacji Belvarafenibu i Combimetinibu oraz Trametinibu i LXH-254 w leczeniu czerniaka oraz niedrobnokomórkowego raka płuc [26].

Inhibitory kinazy ERK

Kinazy regulowane zewnątrzkomórkowo ERK są w kaskadzie sygnałowej aktywowane przez kinazy RAF i MEK. Kinazy ERK odpowiadają za regulację cyklu komórkowego, proliferację, różnicowanie oraz transkrypcję. Podobnie jak kinazy RAF i MEK również kinazy ERK mogą być celem w terapii nowotworów u pacjentów z mutacją *NRAS*. W pierwszej fazie badań klinicznych jest Ulixertinib z przeznaczeniem dla pacjentów z rakiem trzustki i z mutacją *NRAS* [27]. Kolejnym przykładem inhibitora kinazy ERK, aktualnie również w pierwszej fazie badań klinicznych jest LY-3214996. Jego przeciwnowotworowe działanie jest nacelowane na czerniaka, niedrobnokomórkowy rak płuc oraz raka jelita grubego [21].

Podsumowanie

Skuteczne i bezpieczne hamowanie białka RAS jest od wielu lat uważane za istotny problem, jednak niezwykle postępy w zrozumieniu złożoności biologii tego białka oraz patogenezy molekularnej dają nadzieję,

że pojawią się wkrótce skuteczniejsze metody leczenia. Częstość występowania mutacji *RAS* w wielu typach nowotworów, z których przeważająca część jest wysoce śmiertelnych skłania nadal naukowców do prowadzenia intensywnych badań w tym obszarze, obejmujących molekularne badanie genu *KRAS*, *HRAS*, czy *NRAS*. Sygnalizacja *RAS* jest powiązana z wieloma innymi szlakami, które w nowotworach ulegają deregulacji.

Tak więc większy potencjał skuteczności terapeutycznej mogą mieć strategie obejmujące nie tylko hamowanie aktywnej formy białka *RAS*, ale również kinaz aktywowanych przy jego udziale. Dodatkowo ostatnie badania potwierdzają, że większy potencjał terapeutyczny mogą mieć inhibitory stosowane w kombinacji niż w monoterapii, co podkreśla złożoność procesu aktywacji białka *RAS*.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Violetta Krajka-Kuźniak

Katedra i Zakład Biochemii Farmaceutycznej

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

ul. Święcickiego 4; 60-781 Poznań

☎ (+48 61) 854 66 20

✉ vkrajka@ump.edu.pl

Piśmiennictwo/References

1. Prior IA, Hood FE, Hartley JL. The frequency of ras mutations in cancer. *Cancer Res.* 2020;80(14):2669-974.
2. Chen K, Zhang Y, Qian L, et al. Emerging strategies to target RAS signaling in human cancer therapy. *J Hematol Oncol.* 2021;14(1):1-23.
3. Campbell SL, Philips MR. Post-translational modification of RAS proteins. *Curr Opin Struct Biol.* 2021;71:180-92.
4. Han CW, Jeong MS, Jang SB. Structure, signaling and the drug discovery of the Ras oncogene protein. *BMB Rep.* 2017;50(7):355-60.
5. Huang L, Guo Z, Wang F, et al. KRAS mutation: from undruggable to druggable in cancer. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6(1):1-20.
6. Muñoz-Maldonado C, Zimmer Y, Medová M. A comparative analysis of individual ras mutations in cancer biology. *Front Oncol.* 2019;9:1-22.
7. Ullah R, Yin Q, Snell AH, et al. RAF-MEK-ERK pathway in cancer evolution and treatment. *Semin Cancer Biol.* 2022;85:123-54.
8. Rocca A, Braga L, Volpe MC, et al. The Predictive and Prognostic Role of RAS-RAF-MEK-ERK Pathway Alterations in Breast Cancer: Revision of the Literature and Comparison with the Analysis of Cancer Genomic Datasets. *Cancers (Basel).* 2022;14(21):5306.
9. Karami fath M, Ebrahimi M, Nourbakhsh E, et al. PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in cancer stem cells. *Pathol Res Pract.* 2022;237:154010.
10. Murugan AK, Grieco M, Tsuchida N. RAS mutations in human cancers: Roles in precision medicine. *Semin Cancer Biol.* 2019;59:23-35.
11. Punekar SR, Velcheti V, Neel BG, et al. The current state of the art and future trends in RAS-targeted cancer therapies. *Nat Rev Clin Oncol.* 2022;19(10):637-55.
12. O'Bryan JP. Pharmacological targeting of RAS: Recent success with direct inhibitors. *Pharmacol Res.* 2019;139(October 2018):503-11.
13. Zhang SS, Nagasaka M. Spotlight on sotorasib (Amg 510) for krasg12c positive non-small cell lung cancer. *Lung Cancer Targets Ther.* 2021;12:115-22.
14. Kim D, Xue JY, Lito P. Targeting KRAS(G12C): From Inhibitory Mechanism to Modulation of Antitumor Effects in Patients. *Cell.* 2020;183(4):850-9.
15. Blair HA. Sotorasib: First Approval. *Drugs.* 2021;81(13):1573-9.

16. FDA grants accelerated approval to adagrasib for KRAS G12C-mutated NSCLC [Internet] Data dostępu: 30 grudnia 2022. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-adagrasib-kras-g12c-mutated-nsclc>.
17. Brazel D, Arter Z, Nagasaka M. A Long Overdue Targeted Treatment for KRAS Mutations in NSCLC: Spotlight on Adagrasib. *Lung Cancer Targets Ther.* 2022;Volume 13:75-80.
18. Klochkov SG, Neganova ME, Yarla NS, et al. Implications of farnesyltransferase and its inhibitors as a promising strategy for cancer therapy. *Semin Cancer Biol.* 2019;56(October 2017):128-34.
19. Ho AL, Brana I, Haddad R, et al. Tipifarnib in head and neck squamous cell carcinoma with HRAS mutations. *J Clin Oncol.* 2021;39(17):1856-64.
20. Kessler D, Gerlach D, Kraut N, et al. Targeting Son of Sevenless 1: The pacemaker of KRAS. *Curr Opin Chem Biol.* 2021;62:109-18.
21. Moore AR, Rosenberg SC, McCormick F, et al. RAS-targeted therapies: is the undruggable drugged? *Nat Rev Drug Discov.* 2020;19(8):533-52.
22. Kerr DL, Haderk F, Bivona TG. Allosteric SHP2 inhibitors in cancer: Targeting the intersection of RAS, resistance, and the immune microenvironment. *Curr Opin Chem Biol.* 2021;62:1-12.
23. Yen I, Shanahan F, Merchant M, et al. Pharmacological Induction of RAS-GTP Confers RAF Inhibitor Sensitivity in KRAS Mutant Tumors. *Cancer Cell.* 2018;34(4):611-625.e7.
24. Monaco KA, Delach S, Yuan J, et al. LXH254, a potent and selective ARAF-Sparing inhibitor of BRAF and CRAF for the treatment of MAPK-Driven tumors. *Clin Cancer Res.* 2021;27(7):2061-73.
25. Park S, Kim TM, Cho SY, et al. Combined blockade of polo-like kinase and pan-RAF is effective against NRAS-mutant non-small cell lung cancer cells. *Cancer Lett.* 2020;495:135-44.
26. Molina-Arcas M, Samani A, Downward J. Drugging the undruggable: Advances on RAS targeting in cancer. *Genes (Basel).* 2021;12(6).
27. Sullivan RJ, Infante JR, Janku F, et al. First-in-class ERK1/2 inhibitor ulixertinib (BVD-523) in patients with MAPK mutant advanced solid tumors: Results of a phase I dose-escalation and expansion study. *Cancer Discov.* 2018;8(2):184-95.