

ce *RAS* onkogenu se liší v závislosti od typu nádoru, kdy až 90 % nádorů pankreatu má přítomnou mutaci *RAS* onkogenu, zatímco v případě mCRC je to přibližně 45 %. Změna protoonkogenu v onkogen vede v konečném důsledku k nekontrolované proliferaci buněk a maligní transformaci. Současně v případě mCRC je přítomnost mutace *RAS* onkogenu (nejčastěji *KRAS*) spojena s rezistencí vůči terapii anti-EGFR preparáty (10).

Naprostá většina aktivačních mutací *KRAS* onkogenu se nachází v exonu 2 (kodony 12 a 12), exonu 3 (kodony 59 a 61) a exonu 4 (kodony 117, 131 a 146) (11). S ohledem na jednotlivé typy *KRAS* mutace v rámci mCRC jsou nejčastější *KRAS G12D* (přibližně 30 %), *KRAS G12V* (přibližně 20 %) a *KRAS G13D* (přibližně 15 %), což jsou mutace v exonu 2 a představují asi 70–80 % aktivačních *KRAS* mutací (12). Na druhou stranu jsou mutace *KRAS* v exonu 3 a 4 méně časté a jsou identifikovány pouze u přibližně 10 % pacientů s mCRC (13).

KRAS onkogen je s membránou asociovaný protein, kterého aktivita je podmíněná cyklickým přepínáním mezi GTP (aktivním) a GDP (inaktivním) stavem (14). Aktivace *KRAS* je způsobena primárně vazbou ligandu na extracelulární doménu receptoru (například EGFR, PDGFR, FGFR), která vede následně k dimerizaci, fosforylaci a k přenosu signálů do nitra buňky prostřednictvím kaskády auto/fosforylací. Aktivace *KRAS* je na intracelulární straně membrány způsobená záměnou GDP za GTP vlivem tzv. guanine exchange proteinů, včetně tzv. son of sevenless (SOS). Na druhou stranu GTP-ázu aktivující proteiny jsou odpovědné za hydrolyzu GTP na GDP a přepnutí *KRAS* do klidového stavu (15). Navíc *KRAS* má za fyziologických podmínek schopnost „spontánní“ hydrolyzy GTP na GDP, a tím určitou formou sebekontroly. V případě mutace *KRAS* dochází buď k narušení mechanismu GTP-ázové a „spontánní“ hydrolyzy GTP na GDP, nebo méně často dochází ke zvýšení aktivity konverze GDP na GTP vlivem tzv. guanine exchange proteinů (15). V důsledku této dysregulace je aktivovaná kaskáda přenosu signálu, například RAF – MEK – ERK, nebo PI3K – AKT – mTOR, která vede ke zvýšení metabolické aktivity, proliferaci, motilitě buněk a rezistenci vůči apoptotickým signálům.

I přes skutečnost, že funkce *RAS* onkogenu/proteinu byla popsána prvně před více než 40 lety, byly četné snahy o cílení této molekuly neúspěšné a *RAS* byl považován dlouho za tzv. „undruggable“ molekulu. Problémem byla skutečnost, že *KRAS* váže GTP a jeho afinita ke GTP je v řádech pikomolů, zatímco v buňce je GTP v milimolárních koncentracích, a proto snahy o blokování GTP aktivního stavu byly neúspěšné (14). Teprve v roce 2013 byla identifikována možnost cílení *KRAS* v inaktivním GDP stavu, konkrétně izoformy *KRAS G12C* pomocí specifického inhibitoru, který udržoval *KRAS* v neaktivním GDP stavu (16). Nicméně jeho aktivita nebyla vysoká. Další výzkum v této oblasti vedl k identifikaci více potentních sloučenin s vyšší protinádorovou aktivitou jak v modelech in vitro, tak in vivo (17). Další zvýšení aktivity proti *KRAS G12C* mutovaným mCRC přinesly molekuly sotorasib (18) a adagrasib (19).

Možnost cílené terapie pro *KRAS G12C* mutovaný mCRC tak představuje další krok k personalizaci terapie pro pacienty s touto alterací. Nicméně je potřeba konstatovat, že frekvence výskytu mutace *KRAS G12C* v populaci pacientů s mCRC není vysoká a je přibližně 3 % (20). Význam cílené terapie specifickými inhibitory *KRAS G12C* dokladuje celkově nižší efekt konvenční chemoterapie a cílené terapie v této populaci pacientů. Konkrétně v roce 2021 byly publikovány výsledky souboru 4632 pacientů (2,9 % mělo přítomnou *KRAS G12C* mutaci), kde byl prokázán kratší mPFS a mOS u pacientů s mutací (21). Obdobné výsledky byly pozorovány v rámci souboru 6477 pacientů s mCRC, kde mutace *KRAS G12C* byla identifikována u 238 (3,7 %) pacientů, zatímco 2947 (45,5 %) pacientů mělo přítomnou *KRAS non-G12C* mutaci. Pacienti s *KRAS G12C* mutací měli horší mOS v rámci 1. linie léčby ve srovnání s *KRAS non-G12C* mutací (16,1 měsíce vs. 18,3 měsíce) (22).

Monoterapie *KRAS G12C* inhibitory

Sotorasib

Iniciálně byla terapie *G12C* inhibitory v populaci pacientů s *KRAS G12C* mutací podávána jako monoterapie. Sotorasib (AMG 510) byl testován v rámci studie fáze I/II CodeBreak 100,

kde bylo zařazeno 129 pacientů s předléčenými nádory, které měly přítomnou *KRAS G12C* mutaci (23). Z celkové populace bylo 42 pacientů s diagnózou mCRC, ze kterých 25 obdrželo později doporučenou dávku 960 mg 1× denně. Nebyla identifikována dávka limitující toxicita nebo úmrtí v souvislosti s terapií. S ohledem na toxicitu byly nejčastěji přítomné průjemy (30 %), únava (23 %), nauzea (21 %) a elevace jaterních transamináz (AST u 13 %, ALT u 12 %). Efekt monoterapie (parciální odpověď – PR) byl potvrzen u 3 (7,1 %) pacientů (všechny odpovědi byly pozorovány u pacientů s dávkou 960 mg). Míra kontroly onemocnění (DCR) byla pozorována u 73,8 % pacientů s mCRC v rámci celé kohorty a u 80 % pacientů v kohortě s dávkou 960 mg a mPFS byl 4,0 měsíce (23).

V rámci fáze II studie CodeBreak 100 bylo zařazeno 62 pacientů s mCRC, kteří byli léčeni v průměru třemi řadami systémové terapie. Míra objektivních odpovědí (ORR) byla 9,7 % a DCR 82,3 % pacientů a mPFS byl 4,0 měsíce. Profil toxicity odpovídal výsledkům studie fáze I CodeBreak 100 (24).

Adagrasib

Obdobně jako v případě sotorasibu byly iniciální studie s *KRAS G12C* inhibitorem adagrasibem (MRTX 849) prováděny ve formě monoterapie. V rámci studie fáze I/II KRYSTAL-1 bylo zařazeno celkem 25 pacientů s nádory s *KRAS G12C* mutací, ze kterých byli 4 pacienti s mCRC (25). Doporučená denní dávka pro další studie s adagrasibem byla stanovena na 600 mg 2× denně. Profil toxicity adagrasibu byl obdobný sotorasibu ze studií fáze I a II. Na rozdíl od sotorasibu ale adagrasib vykazuje vyšší intrakraniální aktivitu. V rámci fáze I/II studie KRYSTAL-1 byl efekt monoterapie adagrasibem hodnocen v populaci 44 pacientů s mCRC, kde bylo pozorováno 19 % PR a 67 % stabilizací onemocnění (SD) a DCR 86 %, mPFS byl 5,6 měsíce, mOS byl 19,8 měsíce (26).

Divarasib

Dalším inhibitorem *KRAS G12C* mutovaných nádorů je divarasib, který má ve srovnání se sotorasibem a adagrasibem vyšší aktivitu, selektivitu (27). Efektivita divarasibu byla testována v rámci studie fáze I, kde bylo zařazeno celkem 137 pacientů, ze kterých bylo 55 s *KRAS*