

Dlouhá cesta k RAS(on) inhibitoru

Teprve před nedávnem skončila největší světová onkologická konference, kongres ASCO v Chicagu. A je již zcela jasné, že minulý rok přinesl velmi pozoruhodné výsledky. Mezi velmi očekávané prezentace patřily výsledky klinické studie fáze III s RAS(on) inhibitorem daraxonrasibem.

Geny *KRAS* a *HRAS* byly objeveny v roce 1982, přičemž *KRAS* byl identifikován jako jeden z nejčastěji mutovaných onkogenů. Alterace v genech *KRAS*, *NRAS* a *HRAS* se vyskytují přibližně u 20 % pacientů s nádory. RAS protein se skládá ze 189 nebo 188 aminokyselin a patří do rodiny GTPase, kdy se přepíná mezi inaktivním GDP vázaným stavem (off) a aktivním GTP vázaným stavem (on). RAS aktivace je spouštěna vazbou růstových faktorů na receptor tyrozinkinázy [1]. Jakmile je aktivován, RAS protein podstoupí konformační změnu, která mu umožní interagovat s downstream efekty. Zejména jde o aktivaci kanonické MAP kinázové dráhy RAF / MEK / ERK. Rovněž tak dochází k aktivaci dráhy PI3K / AKT / mTOR. Tyto signální dráhy zprostředkovávají životně důležité buněčné funkce proliferace, migrace, metabolismu a diferenciace. V případě přítomnosti onkogenní RAS mutace je přísně regulovaný cyklus narušen, což vede k nekontrolované signální aktivaci a buněčnému růstu.

Po několik desetiletí se ukazovalo cílení na *KRAS* mutace buďto neúčinné, nebo příliš toxické, což vedlo k přesvědčení, že *KRAS* je *undruggable*. Až v roce 2013 došlo k objevu kapsy na povrchu RAS proteinu, což umožnilo vyvinout první účinné inhibitory pro mutaci *KRAS* G12C, dnes používané léky sotorasib a adagrasib. Tyto léky jsou indikovány u nemalobuněčného karcinomu plic, kde je mutace G12C nejčastější,

ale mohou být použity rovněž u dalších diagnóz, např. adagrasib u kolorektálního karcinomu spolu s anti-EGFR protilátkou. Objev G12C inhibitorů potvrdil *proof of concept* možnosti terapie zamířené na RAS protein. Velkým problémem *KRAS*^{G12C} inhibitorů je vznik rezistence, která se může objevit již během několika měsíců. Primární rezistence se objevuje u 10–30 % případů. Může za to vznik sekundárních mutací, ale rovněž simultánní mutace v dalších tumor supresorových genech. To vedlo k vývoji nových RAS inhibitorů. Mezi nimi lze jmenovat selektivní inhibitor mutace G12D zoldonasib (zatím máme výsledky klinické studie fáze I/II) a inhibitor druhé generace G12C divarasib (již máme výsledky klinické studie fáze III).

Zcela novým počinem jsou pak RAS(on) inhibitory, které blokují protein RAS bez ohledu na typ mutace. Na rozdíl od předchozích RAS(off) inhibitorů jsou vázány na aktivovaný stav RAS(on) vázající GTP. Představitelem těchto inhibitorů je právě daraxonrasib. Daraxonrasib formuje intracelulární trikomplex s cyklofilinem A a aktivním RAS proteinem vázajícím GTP. Jakmile je trikomplex zformován, zabráni vazbě RAS na downstream efekty, primárně v RAF / MEK / ERK a AKT signální dráze.

Karcinom pankreatu je znám svou velmi vysokou letalitou mezi všemi typy nádorů. Poslední zásadní změnou v léčbě karcinomu pankreatu byl ASCO meeting v roce 2010, na němž byla prezentována data chemoterapie FOLFIRINOX. Od této změny tedy uplynulo již 16 let. Je pravdou, že i výsledky konvenční léčby se zlepšily, zejména optimalizací chemoterapie a radioterapie, které se dostaly do neoadjuvantní polohy. Pětileté přežití se zvýšilo ze 13 na téměř 28 % nemocných léčených v le-

tech 2016–2020, kteří mohli podstoupit operaci. Nicméně 10leté přežití bylo v celé kohortě 5,3 %, a nemocných, kteří mohou být operováni, je pouze zlomek [2]. Onkogen RAS je jedním z klíčových driverů nádorů pankreatu. Je mutován průměrně ve > 90 % případů. Není potřeba zdůrazňovat, jaký potenciál to představuje pro léčbu karcinomu pankreatu. Mutace genu *KRAS* jsou koncentrovány do tří míst – G12, G13 a Q61. Dosud targetovatelná mutace G12C je detekována pouze u 1–3 % nádorů [3]. Bylo tedy potřebné přijít s řešením, které by zahrnovalo všechny uvedené mutace.

Počátkem května 2026 byly publikovány výsledky klinické studie fáze I–II s daraxonrasibem. Mezi 168 pacienty s předlčeným karcinomem pankreatu mělo nežádoucí účinky stupně ≥ 3 celkem 30 % nemocných. Jednalo se zejména o vyrážku, průjem, nauzeu, stomatitidu, mukozitidu, zvracení a únavu. Doba do progresu (progression-free survival – PFS) byla 8,1 měsíce a celkové přežití (overall survival – OS) bylo 15,6 měsíce, což již byly impresivní výsledky [4]. Poslední květnový den pak byly na ASCO prezentovány výsledky klinické studie fáze III, které byly obzvláště publikovány v *New England Journal of Medicine*. Celkem 500 pacientů s dříve léčeným karcinomem pankreatu bylo randomizováno do větve s daraxonrasibem nebo chemoterapií; 91,8 % z nich pak mělo mutaci RAS G12. Medián PFS v rameni s daraxonrasibem byl 7,2 měsíce, zatímco v rameni s chemoterapií pouze 3,6 měsíce. Medián OS v rameni s daraxonrasibem byl 13,2 měsíce, zatímco v rameni s chemoterapií pouze 6,7 měsíce. Přežití nemocných ve 2. linii léčby se tedy s daraxonrasibem zdvojnásobilo [5].

Lze očekávat, že schvalovací řízení Food and Drug Administration, která již léku udělila statut *compassionate use*, bude rychlé a taktéž rychlá bude reakce European Medicines Agency v Evropě. Trvalo to dlouho, ale konečně budeme mít efektivní nástroj k léčbě jednoho z nejzávažnějších nádorových onemocnění, který nám doposud tolik chyběl.

Literatura

1. Riedl JM, Matsubara H, McNeil R et al. Emerging landscape of KRAS inhibitors in cancer treatment. *Cancer Cell* 2026; 44(3): 471–497. doi: 10.1016/j.ccell.2026.01.001.
2. Verkolf EM, Dekker EN, van der Geest LG et al. 10-year survival after resection of pancreatic ductal adenocarcinoma with pathological re-examination of a nationwide cohort. *Eur J Cancer* 2025; 231: 116099. doi: 10.1016/j.ejca.2025.116099.
3. Stickler S, Rath B, Hamilton G. Targeting KRAS in pancreatic cancer. *Oncol Res* 2024; 32(5): 799–805. doi: 10.32604/or.2024.045356.

4. Wolpin BM, Wungki P, Garrido-Laguna I et al. *N Engl J Med* 2026; 394(18): 1790–1802. doi: 10.1056/NEJMoA2505783.

5. O'Reilly EM, Wainberg ZA, Hendifar AE et al. *N Engl J Med* 2026. Ahead of Print. doi: 10.1056/NEJMoA2605555.

*prof. MUDr. Martin Klabussay, Ph.D.
Interní hematologická
a onkologická klinika LF MU a FN Brno*