

药物化学策略在METTL3抑制剂研发领域的最新进展

蔡江涛

浙江师范大学化学与材料科学学院, 浙江 金华

收稿日期: 2025年12月10日; 录用日期: 2025年12月23日; 发布日期: 2026年2月25日

摘要

METTL3作为m⁶A RNA甲基化的关键催化酶, 在多种疾病特别是肿瘤的发生发展中扮演重要角色。其通过介导RNA的m⁶A修饰, 动态调控靶基因的剪接、稳定性、翻译及降解, 从而影响细胞增殖、分化、代谢及肿瘤进展等生物学过程。在多种癌症中, METTL3的表达异常与肿瘤的发生、侵袭、转移及治疗抵抗密切相关, 其作用具有高度的环境与细胞类型依赖性。在前列腺癌中, METTL3的作用日益受到关注。研究表明, METTL3可通过m⁶A修饰直接或间接调控雄激素受体(AR)信号通路, 影响前列腺癌的进展及去势抵抗性的形成。针对METTL3的小分子抑制剂研发正处于探索阶段, 旨在通过阻断其甲基转移酶活性, 扰乱致癌的m⁶A修饰谱, 为克服前列腺癌(尤其是mCRPC)的治疗耐药提供新的策略。然而, 鉴于m⁶A修饰在正常生理中的广泛作用, 开发高选择性、低毒性的METTL3抑制剂仍是重大挑战。未来的研究需进一步阐明METTL3在前列腺癌中的精确底物与作用网络, 并探索其作为生物标志物或治疗靶点的临床转化潜力。

关键词

METTL3, 前列腺癌, STM2457, PROTAC

Recent Advances in Medicinal Chemistry Strategies for the Development of METTL3 Inhibitors

Jiangtao Cai

School of Chemistry and Materials Science, Zhejiang Normal University, Jinhua Zhejiang

Received: December 10, 2025; accepted: December 23, 2025; published: February 25, 2026

Abstract

METTL3, as a key catalytic enzyme for m⁶A RNA methylation, plays a crucial role in the development

of various diseases, particularly tumors. By mediating m⁶A modifications on RNA, it dynamically regulates the splicing, stability, translation, and degradation of target genes, thereby influencing biological processes such as cell proliferation, differentiation, metabolism, and tumor progression. In multiple cancers, abnormal METTL3 expression is closely associated with tumorigenesis, invasion, metastasis, and treatment resistance, exhibiting high environmental and cell type dependency. Its role in prostate cancer is gaining increasing attention. Studies indicate that METTL3 directly or indirectly regulates the Androgen Receptor (AR) signaling pathway via m⁶A modification, influencing prostate cancer progression and the development of castration resistance. The development of small-molecule METTL3 inhibitors is currently in the exploratory phase, aiming to disrupt oncogenic m⁶A modification profiles by blocking its methyltransferase activity, thereby offering novel strategies to overcome treatment resistance in prostate cancer (particularly mCRPC). However, given the extensive roles of m⁶A modifications in normal physiology, developing highly selective, low-toxicity METTL3 inhibitors remains a significant challenge. Future research should further elucidate the precise substrates and functional networks of METTL3 in prostate cancer and explore its clinical translational potential as a biomarker or therapeutic target.

Keywords

METTL3, Prostate Cancer, STM2457, PROTAC

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

前列腺癌(PCa)是导致癌症相关死亡的主要原因之一[1]。雄激素受体(AR)在前列腺癌的发病和发展过程中起着关键作用。鉴于这一关键作用,针对AR功能(如比卡鲁胺、恩扎鲁胺、达罗鲁胺和阿帕鲁胺)或抑制雄激素产生(如阿比特龙)的雄激素剥夺疗法/AR信号抑制剂(ADTs/ARSis)成为治疗PCa的主流疗法。虽然这些疗法最初成功抑制了PCa的生长和疾病进展,但治疗耐药的出现和进展为去势抵抗性PCa(CRPC)的情况很常见[2]。2020年,美国食品药品监督管理局(FDA)批准了两种PARP抑制剂(奥拉帕尼和鲁卡帕尼)用于治疗BRCA1/2有害种系和/或体细胞突变的mCRPC[3][4]不幸的是,只有10%~25%的PCa患者对PARP抑制剂具有潜在的治疗脆弱性[5]。因此,针对新型治疗靶点的药物的发现和开发仍然至关重要。

在自然界中发现的一百六十多种RNA修饰中[6],N⁶-腺苷甲基化(N⁶-methyladenosine, m⁶A)是最常见的一种,约占全球细胞RNA甲基化核糖核苷酸总数的50%。m⁶A的RNA修饰[7]在基因表达调控中起着重要作用。如RNA的剪接、加工、核输出、翻译、衰变等方面都受到m⁶A修饰[8]的影响。

大多数的m⁶A修饰由三个关键的蛋白质组调控:writers(甲基转移酶)、erasers(去甲基化酶)和readers(m⁶A结合蛋白)[9]。而mRNA中m⁶A修饰的主要writer是m⁶A甲基转移酶复合物(MTC),由methyltransferase-like 3 and 14(METTL3和METTL14)及其辅助因子(如Wilms' Tumor 1-Associating Protein, WTAP)组成[10]。作为MTC的酶核心,METTL3将其辅助底物S-腺苷蛋氨酸(SAM)上的甲基转移到目标mRNA上,而METTL14则促进RNA底物的识别[11],并且METTL3是唯一的催化亚基。

总的来说,虽然METTL3在少数情况下似乎起着抑制肿瘤的作用,但许多报告表明,抑制METTL3很可能对许多癌症类型产生有益的影响。因此,开发METTL3的小分子抑制剂是非常有意义的,这既可以作为开发新一代抗癌药物的起点,也可以作为研究METTL3生物学意义的化学工具。

2. METTL3 小分子抑制剂的种类

在过去的十多年里, 已经合成或发现了多种类型的 METTL3 小分子抑制剂, 大致可分为: (1) 天然产物; (2) SAM 类似物; (3) 与 SAM 活性口袋结合的非 SAM 类似化合物。

2.1. 天然产物

Yang 等人报道了一种天然生物碱季铵盐(Coptisine chloride (COP)) (图 1), 存在于多种毛茛和罂粟植物中。它具有广泛的药理作用, 包括抑制 A 型单胺氧化酶(MAO-A)、选择性抑制血管平滑肌细胞增殖、抑制破骨细胞分化、抗真菌作用和心血管保护作用[12]。COP 能抑制 METTL3 酶活性($IC_{50} = 5.49 \mu M$), 并与 METTL3 蛋白结合($K_d = 6.94 \mu M$), 在体外实验中, COP 促进了 MOLM-13 细胞的分化, 降低了其通过能力, 并促进了其凋亡。

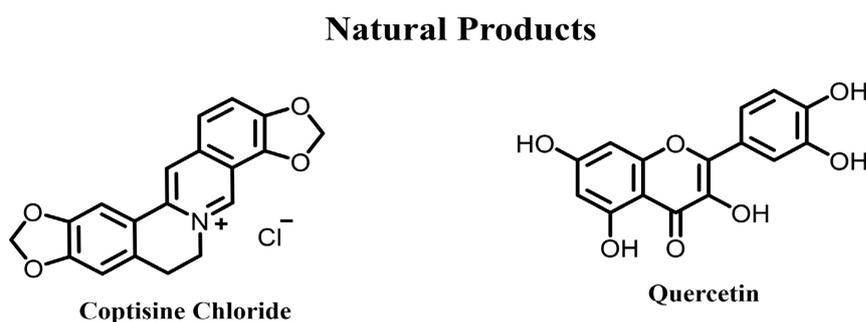


Figure 1. Structure of a natural product
图 1. 天然产物结构

Du 等人[13]对天然产物库中的 1042 个化合物进行了基于分子对接的虚拟筛选, 并在酶活性测试中, 发现槲皮素(Quercetin) (图 1)可抑制 METTL3 的酶活性($IC_{50} = 2.73 \mu M$), 并以浓度依赖性方式抑制细胞内 m^6A 甲基化和肿瘤细胞增殖。

2.2. SAM 类似物

上文提及到 m^6A 甲基化修饰, 需要 METTL3 与甲基供体 SAM (图 2)结合才能将甲基转移到目标 mRNA 上, 所以 SAM 类似物是抑制 METTL3 活性的合理方法。

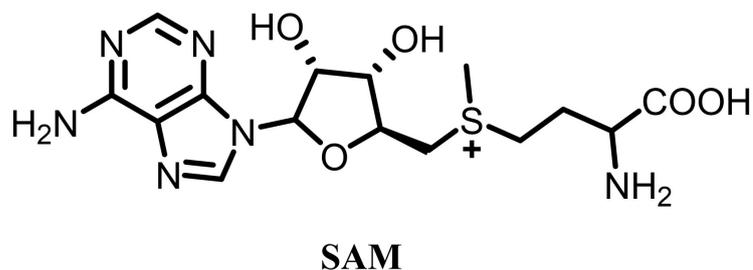


Figure 2. Structure of SAM
图 2. SAM 的结构

1973 年, Eli Lilly 公司从灰链霉菌中分离出 Sinefungin (图 3), 作为一种抗真菌剂。而最近的研究报告表明, Sinefungin 还具有抗肿瘤、抗病毒和抗寄生虫活性[14]。在表观遗传学领域, 研究还表明,

Sinefungin 是组蛋白甲基转移酶 G9a 和其他甲基转移酶(如赖氨酸甲基转移酶 SETD2)的泛抑制剂[15]。Sinefungin 因缺乏在呋喃硫离子上激活的甲基而受到抑制, 它能与 SAM 竞争 METTL3 结合口袋, IC₅₀ 为 2.36 μM。



Figure 3. Structure of Sinefungin
图 3. Sinefungin 的结构

腺苷是第一个具有 SAM 竞争性作用模式的 METTL3 抑制剂(IC₅₀ = 495 μM), 因为它与 SAM 和产物 SAH 的腺苷部分重叠。基于腺苷骨架, Bedi 等人对大约 4000 种化合物进行了虚拟筛选[16]。并通过同组开发的(HTRF)酶抑制测定法评估了每种化合物的抑制效力。最后将核糖取代获得了抑制效果更好的腺苷类似物(IC₅₀ = 65 μM) (图 4)。

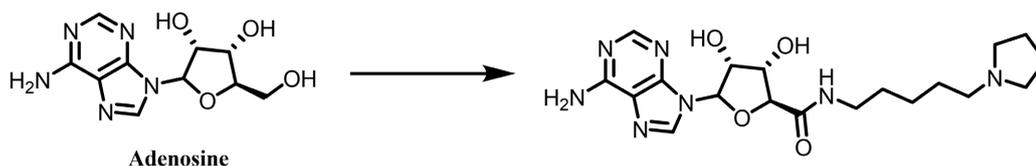


Figure 4. Structure of the adenosine ribose-substituted product
图 4. 腺苷核糖取代的产物结构

Accent Therapeutics 公司发现了 240 种选择性抑制 METTL3 的小分子。并且其中一些化合物的抑制作用在纳摩尔范围内, 对 METTL3 具有高选择性。最后选出的三种化合物(图 5)在细胞中具有较高的抑制率、选择性和良好的抗增殖活性。SAM 类似物因为结构类似于内源性分子, 可能存在药代动力学方面的挑战(如低细胞渗透性和低选择性等不利特性)。所以非 SAM 类似物抑制剂可能是更好的选择。

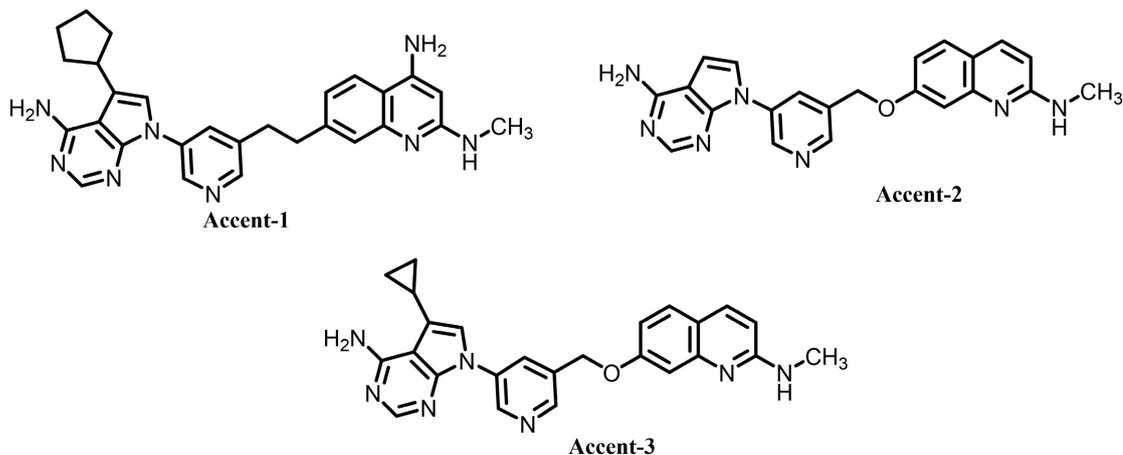


Figure 5. Structure of the SAM analog identified by Accent Company
图 5. Accent 公司筛选出的 SAM 类似物结构

2.3. 非 SAM 类似物

为了克服 SAM 类似物不利特性, 苏黎世大学的 Caflich 团队在对 4000 个小分子化合物库进行虚拟筛选后[16], 发现了两个核苷类似物作为命中化合物。通过优化这些命中化合物, 获得了 UZH1a [17]。同时, 通过对 UZH1 进行基于结构的合理药物设计, 获得了对 METTL3 有强纳摩尔选择性抑制作用的 UZH2 ($IC_{50} = 5nM$) [18]。UZH2 (图 6) 能将 MOLM-13 和前列腺癌 PC-3 细胞中的多腺苷酸化 mRNA m^6A/A 比率降至 20% 以下, EC_{50} 值分别为 $0.7 \mu M$ 和 $2.5 \mu M$ 。此外, 在孵育 72 小时后, 并且可剂量依赖性地降低 MOLM-13 和 PC-3 细胞的生长, 其 GI_{50} 值分别为 $12 \mu M$ 和 $70 \mu M$ 。

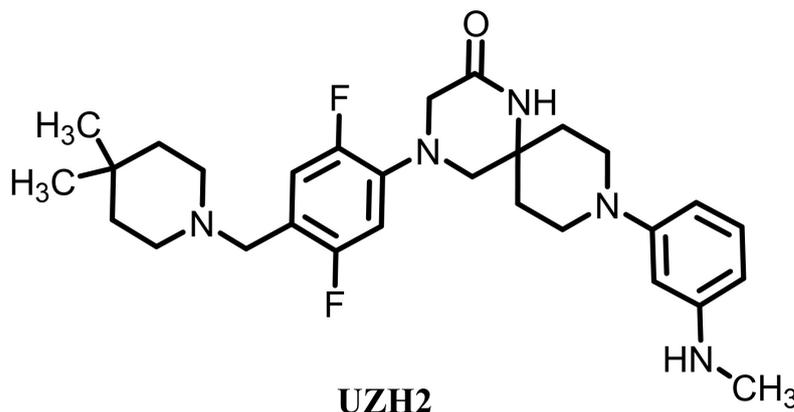


Figure 6. Structure of UZH2

图 6. UZH2 的结构

Kouzarides 团队首先对 25 万个化合物进行了高通量筛选(HTS), 最终确定了第一个新药 STM1760, 它对 METTL3 的 IC_{50} 值为 $51.7 \mu M$ 。为了改善体外和体内药代动力学, 对 STM1760 进行了结构优化, 最终得到了 STM2457 ($IC_{50} = 16.9 nM$) (图 7) [19]。STM2457 还在各种 AML (急性髓系白血病) 细胞系中进行了测试, 发现 STM2457 会损害细胞增殖, IC_{50} 值从 0.7 到 $10.3 \mu M$; 同时, 对正常的 $CD34+$ 造血细胞没有影响, 说明它没有毒性。并在 MOLM-13 和小鼠原代 AML 细胞中, STM2457 能诱导细胞周期停滞和骨髓分化。在小鼠和人类急性髓细胞性白血病模型中, STM2457 也会引发细胞凋亡, 但在正常的非白血病造血细胞中则不会。在 MOLM-13 细胞中, SMT2457 可剂量依赖性地减少 $poli-A+$ 富集 RNA 上的 m^6A , 但不影响其他 RNA 修饰(m^6Am 、 m^62A 和 m^7G)。

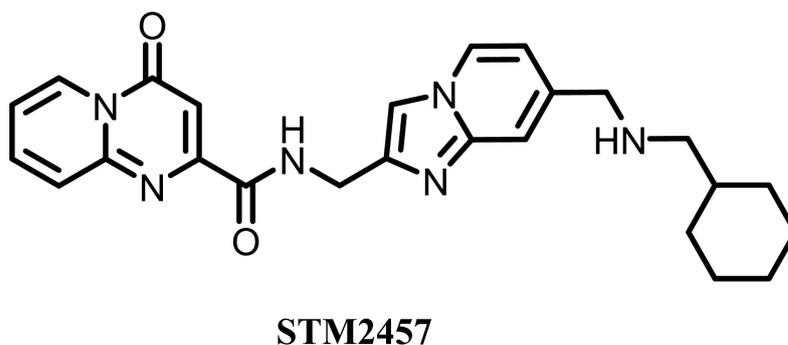


Figure 7. Structure of STM2457

图 7. STM2457 的结构

作为 METTL3 的出色抑制剂, STM2457 在治疗其他疾病中也有报道。Burgess 等人[20]报道了 STM2457 可通过抑制 METTL3 的水平来控制 SARS-CoV-2 和 β -coronavirus 的复制; Arumugamet 等人[21]报道了 STM2457 通过阻断 METTL3-c-Myc 信号通路影响口腔鳞状细胞癌(OSCC)的进展; Zhang 等人[22]报道了 STM2457 可通过 METTL3 抑制 SHH(亚组髓母细胞瘤)的进展; Chen 等人[23]报道了 STM2457 可通过阻断 METTL3-m6A-BMI1/RNF2 轴抑制 HCC 进展。

此外, STM2457 的衍生物 STC-15 (图 8)是首个针对 METTL3 的人体口服制剂临床候选药物, 已进入 I 期临床试验阶段(NCT05584111)。

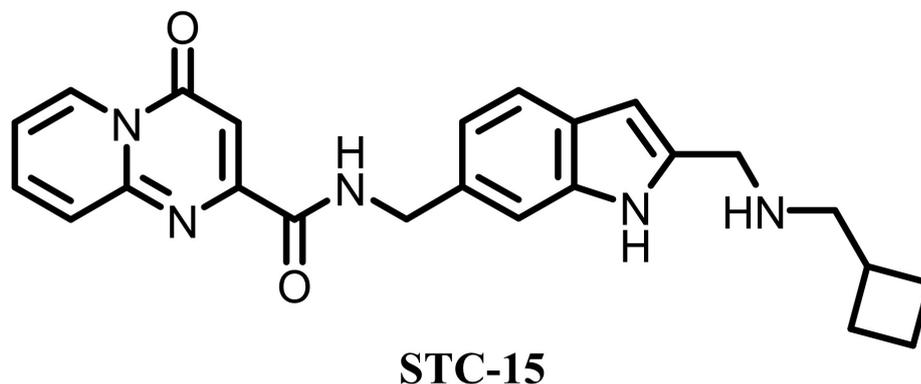


Figure 8. Structure of STC-15
图 8. STC-15 的结构

3. METTL3 的研究进展

3.1. 调控 METTL3 的表达和 m⁶A 的沉积

癌细胞中 METTL3 的表达受多种机制调控。Wang 等人[24]发现, P300 介导组蛋白 H3 赖氨酸 27 乙酰化(H3K27ac)能促进胃癌中 METTL3 的转录。在胰腺癌中, cigarette smoke condensates 会诱导 METTL3 启动子的低甲基化, 进而招募转录因子 NFIC 过表达[25]。miRNA 是调控 METTL3 的特异性转录因子, 可降低 METTL3 的表达和功能, 从而改变 METTL3 的促瘤作用[26] [27]。lncRNA 也参与 METTL3 的调节。例如, LINC00470 与 METTL3 相互作用, 促进 PTEN mRNA 降解, 促进胃癌(GC)进展[28]。AN 等人[29]进行了大规模的计算机筛选, 以确定细胞特异性的 m⁶A 反式调节因子, 结果发现 TRA2A 和 CAPRIN1 与 METTL3 相互作用。Fish 等人[30]发现, RNA 结合蛋白 TARBP2 会招募 METTL3 并将 m⁶A 沉积在靶 mRNA 的内含子上, 从而调节 RNA 的剪接和稳定。

3.2. METTL3 与 PCa 的关联

研究表明, METTL3 参与了 PCa 的各种进展过程, 包括增殖、迁移、凋亡、耐药性和糖脂代谢的维持。

3.2.1. METTL3 在 PCa 增殖中的作用

癌症的无限增殖和抗凋亡行为是其发展的根本原因, 也是癌症的主要特征[31]。METTL3 通过调控包括 miRNA 和非编码 RNA 在内的各种靶点和通路促进癌细胞增殖和抗凋亡[32] [33], 而这些靶点和通路对 PCa 至关重要。METTL3 可诱导哺乳动物细胞中 pri-miRNA 的甲基化, 标记的 pri-miRNA 可被双链 RNA 结合蛋白 DGCR8 识别和处理[34]。Wang 等人[35]发现, METTL3 是 DGCR8 调控 PCa 中 pri-miRNA

的必要条件, 他们的实验证明, 依赖于 m⁶A 修饰的 METTL3 可与 DGCR8 相互作用, 增强 PCa 中 pri-miR-182 的识别能力, 促进 pri-miRNA 的成熟, 导致 PCa 的发生。METTL3 还能通过介导 KIF3C mRNA 的 m⁶A 修饰促进 PCa 的进展[36]。METTL3 的异常表达也会导致原癌基因的异常激活, 从而产生致癌作用。例如, PCa 中 METTL3 介导的 m⁶A 修饰可导致 Myc mRNA 的异常表达, 并促进 PCa 的增殖[37]。所以说明 METTL3 可调控 miRNA 和 ncRNA 的稳定、代谢和成熟, 并在 PCa 增殖中发挥关键作用。

3.2.2. METTL3 在 PCa 迁移和侵袭中的作用

癌症的另一主要特征是侵袭和迁移[38]。PCa 的主要死因是晚期不可避免的迁移[39]。m⁶A 修饰可招募特定的“reader”蛋白(如 YTHDF2)来调节 mRNA 的加工、稳定和翻译。Li 等人[40]证明, METTL3 在 PCa 中经常上调, 作为 YTHDF2 的上游合作因子。YTHDF2 直接与含 m⁶A 的 LHPP 和 NKX3-1 (LHPP 和 NKX3-1 是 YTHDF2 的主要靶点, 通过抑制 AKT 磷酸化来调节肿瘤进展的肿瘤抑制因子)结合, 诱导 mRNA 衰变。通过与 METTL3 介导的 m⁶A 位点结合上调 p-PKA 并促进 PCa 进展。Cai 等人[41]还观察到 PCa 细胞中的 METTL3 水平升高, 它通过调节 hedgehog 通路促进 PCa 生长。在 Wnt 通路中, METTL3 可通过 LEF1 mRNA 的 m⁶A 甲基化影响 Wnt/ β -catenin 信号转导, 从而促进 PCa 的增殖和迁移[42]。

3.2.3. METTL3 在 PCa 耐药性中的作用

临床对 PCa 的耐药性主要见于转移性耐药 PCa (mCRPC), 对恩杂鲁胺和阿比特龙(第二代雄激素受体(AR)抑制剂晚期治疗的耐药性是无法避免的[43]。低水平的 METTL3 与 AR 信号传导失调有关, 并通过上调 NR5A2 使 PCa 细胞以非 AR 非依赖性的方式对 AR 抑制剂产生耐药性。这表明, METTL3 介导的 m⁶A 修饰可能会调节 AR 抑制剂的治疗效果, METTL3 表达水平不同的患者可能会对 AR 抑制剂产生不同的反应。

3.3. METTL3 抑制剂 STM2457 对 PCa 的作用

由于 METTL3 在 PCa 进展中的重要性, Zhou 等人[44]系统地研究了 METTL3 抑制剂 STM2457 对 PCa 在体外和体内进展的影响。首先对 74 例去势敏感型 PCa 患者的癌组织与癌旁组织进行免疫组化(IHC)分析, 发现 METTL3 蛋白在肿瘤组织中显著过表达。在细胞层面, 多种 PCa 细胞系(LNCaP、C4-2、22Rv1、DU145)的 METTL3 蛋白、mRNA 及总 m⁶A 水平均高于正常前列腺上皮细胞 RWPE1, 而 AR 阴性的 PC-3 细胞例外。而 STM2457 可以下调 METTL3 过表达 PCa 细胞中的 m⁶A 水平, 从而抑制其增殖、集落形成、迁移、侵袭。并且通过在 22Rv1 细胞系构建的小鼠移植瘤(CDX)模型中进行验证, 治疗组 m⁶A 水平下降, 增殖标志物 Ki-67 减少, 而凋亡标志物 cleaved caspase-3 增加。体内实验初步证明 STM2457 能有效且安全地抑制 PCa 进展。还发现敲低 IGFBP3 可逆转 STM2457 对 AKT 的抑制及其对细胞增殖和克隆形成的抑制作用, 从而确定了 IGFBP3/AKT 是 STM2457 抑癌的核心通路。并且发现 STM2457 诱导 DNA 损伤, 并与 PARP 抑制剂奥拉帕尼在体外和体内均显示出协同抗 PCa 作用。

3.4. METTL3 抑制剂

尽管在生化检测中表现出低纳摩尔级活性, 但大多数 METTL3 抑制剂需达到微摩尔浓度才能降低细胞内 m⁶A mRNA 修饰水平这可能源于与高浓度细胞内 SAM 的竞争作用及其他药代动力学效应[22]。此外, 研究证实 METTL3 还存在独立于 m⁶A 修饰的机制——这类机制无法通过竞争性 SAM 抑制实现——同样能促进肿瘤发生和翻译过程[13] [23]。因此, 通过蛋白水解靶向嵌合体(PROTACs)实现选择性降解, 成为同时靶向 METTL3 催化与非催化功能的替代策略。PROTAC 作为药物研发领域的新兴治疗模式, 其候选药物近期已进入后期临床试验阶段[24] [25]。这种异双功能小分子包含靶标蛋白配体、E3 连接酶配

体及连接两者的连接子。PROTAC 通过与 E3 连接酶和 POI 形成三元复合物，促使目标蛋白经泛素 - 蛋白酶体系统(UPS)发生泛素化及后续降解。这种靶向蛋白降解机制既能破坏酶促功能又能干扰结构功能，从而拓展了治疗应用场景。

4. 诱导蛋白降解作为开发药物的通用策略

诱导蛋白降解是一种通过药物干预细胞内蛋白质质控体系，从而选择性调控特定靶蛋白水平的治疗策略。该策略主要针对已合成的蛋白质，其核心优势在于能够克服由靶蛋白过表达或点突变所引发的传统小分子抑制剂耐药性问题。人体内的蛋白质降解主要依赖三种固有途径：(一) 新合成的蛋白质需正确折叠成特定三维构象方可发挥功能，错误折叠的蛋白会被识别并通过溶酶体或蛋白酶体降解；(二) 细胞内成熟蛋白主要通过泛素 - 蛋白酶体系统(UPS)降解——E3 泛素连接酶识别并结合目标蛋白，为其标记泛素链，进而引导至蛋白酶体进行降解；(三) 胞外蛋白和膜蛋白可通过自噬-溶酶体途径降解，即通过内化形成囊泡并最终运送至溶酶体中完成清除。

目前，基于上述机制开发的靶向蛋白降解技术主要包含以下几类：PROTAC 技术(Proteolysis Targeting Chimera, 蛋白降解靶向嵌合体)和分子胶(Molecular Glue)——二者均利用泛素 - 蛋白酶体系统，但作用模式不同：PROTAC 为双头异功能分子，分别连接 E3 连接酶与靶蛋白；而分子胶是单功能小分子，通过“粘合”作用诱导 E3 连接酶与靶蛋白之间发生非自然的相互作用，进而触发泛素化降解。此外，还有 HyT 技术(Hydrophobic Tagging, 疏水性标签)以及主要用于降解胞外和膜蛋白的 LYTAC 技术(Lysosome-Targeting Chimaeras, 溶酶体靶向嵌合体)等。

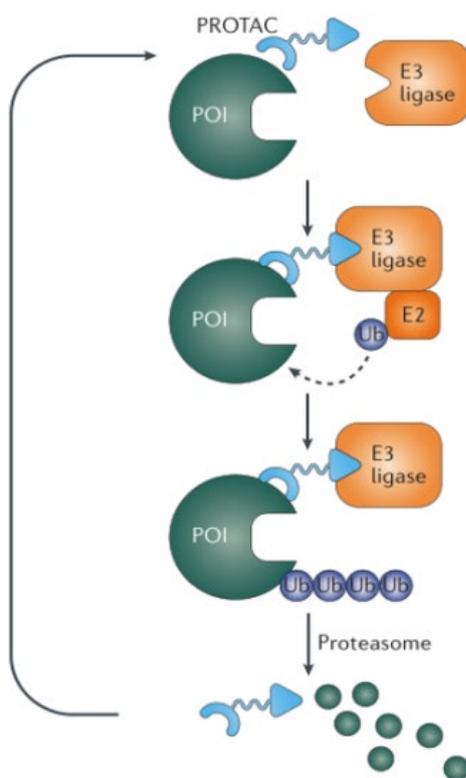


Figure 9. Degradation mechanism of PROTAC (Nat Rev Drug Discov. 2017, 16, 101-114)

图 9. PROTAC 的降解机制(Nat Rev Drug Discov. 2017, 16, 101-114)

泛素-蛋白酶体系是细胞内蛋白质降解的关键途径之一。在该过程中, E3 泛素连接酶能够特异性识别天然底物, 并介导其泛素化修饰。这一过程开始于 E1 泛素激活酶在 ATP 参与下激活泛素分子, 随后泛素被转移至 E2 泛素结合酶, 最终在特定的 E3 泛素连接酶作用下, 泛素被共价修饰到底物蛋白上。泛素标记后的目标蛋白可被 26S 蛋白酶体识别并降解(图 9)。

PROTAC 分子由三个部分组成, 一端是靶标蛋白配体, 一端是 E3 泛素连接酶配体, 两个部分之间由适合的连接子(Linker)相连。PROTAC 分子能够从空间上拉近泛素与靶标蛋白的距离, 使得泛素化过程易于发生, 靶标蛋白被降解后, PROTAC 分子被释放, 重新进入降解循环。所以 PROTAC 的一大优点就是用药量在理论上只要控制在催化量, 不会因剂量大产生毒副作用, 引发突变等。

近几年, 合成靶向 METTL3 降解的化合物的策略已经出现。Xu 等人[45]设计了一系列化合物, 通过不同的连接子连接 UZH2 和(S, R, S)-AHPC-Me (E3 泛素连接酶 VHL 的配体)。其中, 化合物 WD6305 (图 10)在蛋白质印迹实验中降解 METTL3 的效果最佳, 在 24 h 内在 1 μ M 下实现 71.4%的降解。并且 WD6305 以剂量和时间依赖性方式有效降解 METTL3, 降解效果在药物去除后持续存在。实验证明 WD6305 介导的 METTL3 降解确实是通过 UPS 进行的, 并且它还以剂量依赖性方式降解 METTL14 蛋白质, 这可能是由于 METTL3-METTL14 复合物完整性的破坏。这些结果也表明了, WD6305 是一种有效的选择性基于 METTL3 的 PROTAC 降解剂, 与 UZH2 相比, WD6305 对细胞增殖和诱导细胞凋亡具有更有效的抑制作用。

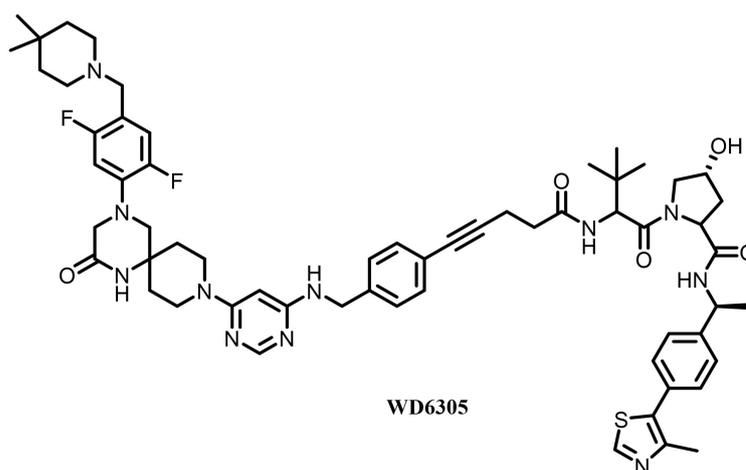


Figure 10. PROTAC structure identified by Xu *et al.*
图 10. Xu 等人筛选出的 PROTAC 结构

Cafilisch 等人[46]还报道了使用 UZH2 作为 METTL3 的配体, 选择 4-氨基沙利度胺(泊马度胺)和来那度胺作为 E3 泛素连接酶的配体。最初, 他们选择 AD22 (UZH2 的脱氟衍生物)作为靶蛋白配体, 因为它与 METTL3 有效结合。然而, AD22 的 PROTACs 没有降解活性, 渗透性不足。接下来以 UZH2 为配体, 显著提高了新合成的 PROTACs 与 METTL3-14 的结合能力, 增强了细胞内活性。研究表明, UZH2 显著提高了亲和力。经过一系列的设计和合成工作, 他们确定了五种具有亚微摩尔 EC_{max} 和至少 50%降解活性的化合物 a~e (图 11)。作者强调, 将连接子长度保持在 3~5 个亚甲基单元会产生最佳结果。化合物 a~e 在 AML 细胞系中的内源性水平上表现出高达 70%的浓度依赖性降解活性。此外, 设计并合成了在特定条件下未显示 METTL3-14 降解的甲基化阴性对照化合物。这些实验证实了合成的 PROTACs 作为 METTL3-14 特异性降解剂的有效性和选择性。

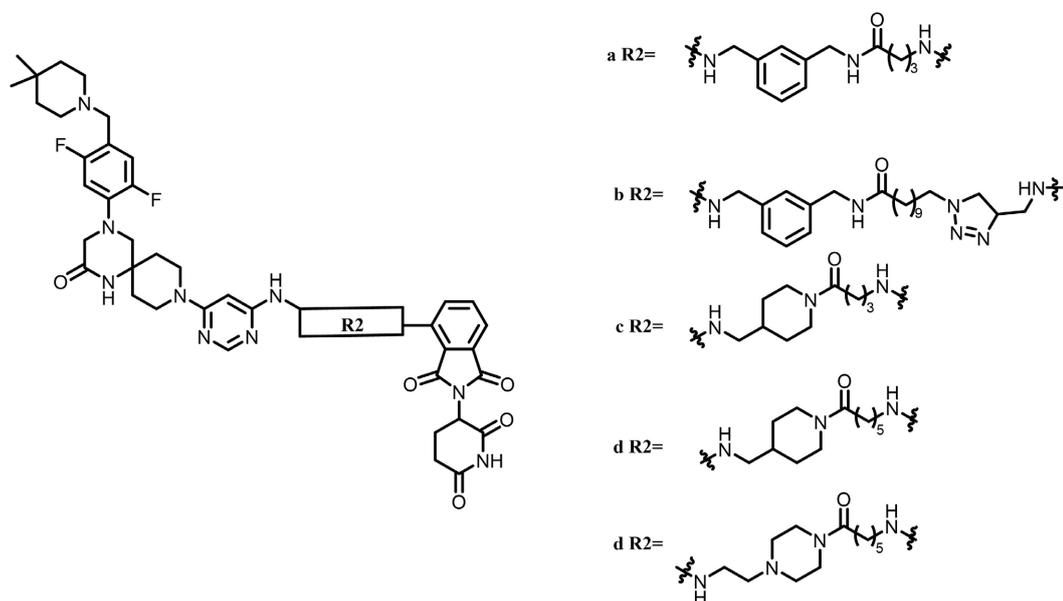


Figure 11. PROTAC structure identified by Caflisch *et al.*

图 11. Caflisch 等人筛选出的 PROTAC 结构

Hwang 等人[47]还通过优化七碳脂肪族连接子开发了一种新型基于 VHL 的 PROTAC 降解剂 KH12, 实现了 METTL3 降解效率的显著提高($DC_{50} = 220$ nM)。与早期基于 CRBN 的 PROTAC (例如 WD6305)相比, KH12 (图 12)在 MOLM-13 AML 细胞中表现出显著的抗增殖作用, 并通过 NanoBRET 测定诱导 METTL3-VHL 三元复合物的形成。KH12 不仅抑制 METTL3 的 m^6A 甲基转移酶活性($IC_{50} = 341$ nM), 还能有效地消除了其非催化功能(细胞质 METTL3 介导的翻译增强), 从而在胃癌(GC)细胞和患者来源的类器官(PDO)中表现出优于小分子抑制剂的抗肿瘤功效。这一发现为 METTL3 非催化依赖性肿瘤(如 SEM 亚型胃癌)提供了一种新的治疗策略。

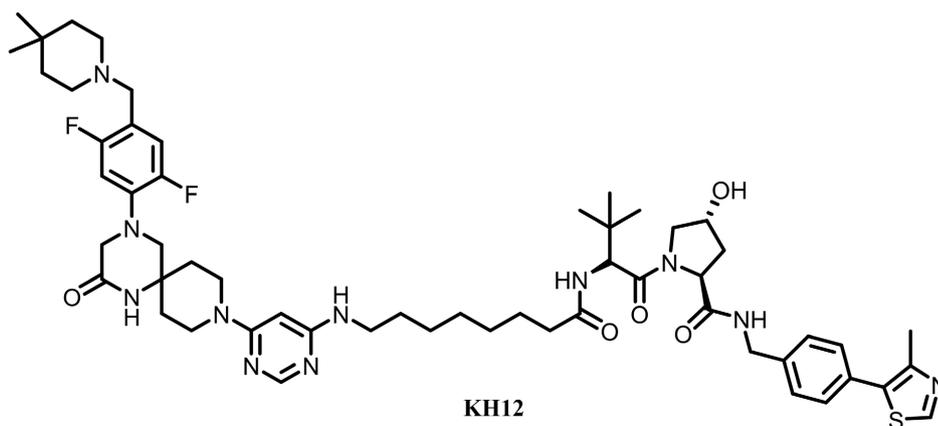


Figure 12. PROTAC structure identified by Hwang *et al.*

图 12. Hwang 等人筛选出的 PROTAC 结构

PROTAC 技术显著拓展了蛋白质降解的靶点范围, 即使针对传统上“不可成药”的靶点, 仅通过结合其非活性位点也可实现有效降解。同时, 该技术提高了降解选择性, 对高度同源的靶蛋白, PROTAC 凭借其同时结合靶蛋白与 E3 连接酶的“二元结合”特性, 展现出比小分子抑制剂更高的精准度。与传统

小分子抑制剂的“占位驱动”机制不同，PROTAC 采取“事件驱动”模式，不仅可避免因高剂量带来的毒副作用和高亲和力引起的脱靶效应，更重要的是能够克服常见的耐药机制，如靶蛋白过表达或突变。

尽管 PROTAC 技术日益成熟，但在临床转化上仍面临显著挑战。该技术发挥功能的关键在于形成有效的三元复合物(POI-PROTAC-E3)。然而在复杂的生理环境中，易形成 POI-PROTAC 和 PROTAC-E3 两类二元复合物，当 PROTAC 浓度过高时，反而会抑制降解效率，该现象被称为“HOOK 效应”。PROTAC 分子设计需要考虑多个因素：三元体系的水溶性、细胞透膜能力、代谢稳定性及合成可行性。还要考虑靶蛋白配体在结合时要避免空间位阻，且其结合位点附近要存在可供泛素化的赖氨酸残基；连接子的长度与化学结构也要精心设计，以此来兼顾分子的溶解性与透膜性；E3 连接酶的选择同样至关重要。

5. 结论与展望

新型 METTL3 抑制剂的开发具有巨大的治疗潜力，不仅为癌症等重大疾病提供了创新治疗策略，还为阐明 METTL3 的生物功能和疾病机制提供了关键工具。然而，该领域面临着重大挑战。首先，METTL3 作为多功能生物分子具有复杂的调控作用，使得高效安全抑制剂的设计极具挑战性。这要求深入理解 METTL3 的结构、功能及分子相互作用，并辅以严谨的实验验证与优化。其次，必须全面评估 METTL3 抑制剂的临床可行性和疗效，尤其需关注药代动力学特性、生物利用度及潜在脱靶效应。第三，鉴于疾病的异质性，单一抑制剂难以在所有疾病亚型中实现最佳疗效。因此，针对特定疾病背景和患者分子特征制定个性化治疗策略，将成为未来关键发展方向。然而，随着研究持续推进和技术不断进步，METTL3 抑制剂的开发有望取得更多突破性进展例如从靶向 AR 入手：传统治疗直接靶向 AR 或其配体，而 METTL3 抑制剂的作用更为上游。其前瞻性在于，通过调控 RNA 表观遗传(m⁶A 修饰)，可广泛影响包括 AR 本身在内的大量下游基因的稳定性 and 翻译效率，从而重塑整个致癌转录网络。或者与 PARP 抑制剂协同：临床前研究证实，METTL3 抑制剂 STM2457 能诱导 DNA 损伤，与 PARP 抑制剂奥拉帕利联用，在体外和体内(CDX/PDX 模型)均表现出显著的协同抗 PCa 效应。这为同源重组修复(HRR)基因突变的 PCa 患者(尤其 CRPC)提供了有潜力的联合方案。这些创新成果将有望解决现有难题并开拓新的治疗机遇，从而为人类健康和疾病管理作出重大贡献。

参考文献

- [1] Siegel, R.L., Miller, K.D., Fuchs, H.E. and Jemal, A. (2022) Cancer Statistics, 2022. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **72**, 7-33. <https://doi.org/10.3322/caac.21708>
- [2] Chandrasekar, T., Yang, J.C., Gao, A.C., et al. (2015) Mechanisms of Resistance in Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC). *Translational Andrology and Urology*, **4**, 365-380.
- [3] de Bono, J., Mateo, J., Fizazi, K., Saad, F., Shore, N., Sandhu, S., et al. (2020) Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*, **382**, 2091-2102. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1911440>
- [4] Fizazi, K., Piulats, J.M., Reaume, M.N., Ostler, P., McDermott, R., Gingerich, J.R., et al. (2023) Rucaparib or Physician's Choice in Metastatic Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*, **388**, 719-732. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2214676>
- [5] Cheng, H.H., Sokolova, A.O., Schaeffer, E.M., Small, E.J. and Higano, C.S. (2019) Germline and Somatic Mutations in Prostate Cancer for the Clinician. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **17**, 515-521. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2019.7307>
- [6] Kadumuri, R.V. and Janga, S.C. (2018) Epitranscriptomic Code and Its Alterations in Human Disease. *Trends in Molecular Medicine*, **24**, 886-903. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2018.07.010>
- [7] Dominissini, D., Moshitch-Moshkovitz, S., Schwartz, S., Salmon-Divon, M., Ungar, L., Osenberg, S., et al. (2012) Topology of the Human and Mouse M⁶A RNA Methylomes Revealed by M⁶A-Seq. *Nature*, **485**, 201-206. <https://doi.org/10.1038/nature11112>
- [8] Roignant, J. and Soller, M. (2017) M⁶A in mRNA: An Ancient Mechanism for Fine-Tuning Gene Expression. *Trends in*

- Genetics*, **33**, 380-390. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2017.04.003>
- [9] Yang, Y., Hsu, P.J., Chen, Y. and Yang, Y. (2018) Dynamic Transcriptomic M⁶A Decoration: Writers, Erasers, Readers and Functions in RNA Metabolism. *Cell Research*, **28**, 616-624. <https://doi.org/10.1038/s41422-018-0040-8>
- [10] Liu, J., Yue, Y., Han, D., Wang, X., Fu, Y., Zhang, L., *et al.* (2014) A METTL3-METTL14 Complex Mediates Mammalian Nuclear RNA N⁶-Adenosine Methylation. *Nature Chemical Biology*, **10**, 93-95. <https://doi.org/10.1038/nchembio.1432>
- [11] Śledź, P. and Jinek, M. (2016) Structural Insights into the Molecular Mechanism of the M⁶A Writer Complex. *eLife*, **5**, e18434. <https://doi.org/10.7554/elife.18434>
- [12] Zhang, Z.-H., Deng, A.-J., Yu, J.-Q., *et al.* (2013) Advance in Studies on Pharmacological Activity of Coptisine Hydrochloride. *China Journal of Chinese Materia Medica*, **38**, 2750-2754.
- [13] Du, Y., Yuan, Y., Xu, L., Zhao, F., Wang, W., Xu, Y., *et al.* (2022) Discovery of METTL3 Small Molecule Inhibitors by Virtual Screening of Natural Products. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article ID: 878135. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.878135>
- [14] Cao, H., Li, L., Yang, D., Zeng, L., Yewei, X., Yu, B., *et al.* (2019) Recent Progress in Histone Methyltransferase (g9a) Inhibitors as Anticancer Agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **179**, 537-546. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.06.072>
- [15] Zheng, W., Ibáñez, G., Wu, H., Blum, G., Zeng, H., Dong, A., *et al.* (2012) Sinefungin Derivatives as Inhibitors and Structure Probes of Protein Lysine Methyltransferase Setd2. *Journal of the American Chemical Society*, **134**, 18004-18014. <https://doi.org/10.1021/ja307060p>
- [16] Bedi, R.K., Huang, D., Eberle, S.A., Wiedmer, L., Śledź, P. and Caflisch, A. (2020) Small-Molecule Inhibitors of METTL3, the Major Human Epitranscriptomic Writer. *ChemMedChem*, **15**, 744-748. <https://doi.org/10.1002/cmdc.202000011>
- [17] Moroz-Omori, E.V., Huang, D., Kumar Bedi, R., Cheriyaunkunel, S.J., Bochenkova, E., Dolbois, A., *et al.* (2021) METTL3 Inhibitors for Epitranscriptomic Modulation of Cellular Processes. *ChemMedChem*, **16**, 3035-3043. <https://doi.org/10.1002/cmdc.202100291>
- [18] Dolbois, A., Bedi, R.K., Bochenkova, E., Müller, A., Moroz-Omori, E.V., Huang, D., *et al.* (2021) 1,4,9-Triazaspiro[5.5]Undecan-2-One Derivatives as Potent and Selective METTL3 Inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, **64**, 12738-12760. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c00773>
- [19] Yankova, E., Blackaby, W., Albertella, M., Rak, J., De Braekeleer, E., Tsagkogeorga, G., *et al.* (2021) Small-Molecule Inhibition of METTL3 as a Strategy against Myeloid Leukaemia. *Nature*, **593**, 597-601. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03536-w>
- [20] Burgess, H.M., Depledge, D.P., Thompson, L., Srinivas, K.P., Grande, R.C., Vink, E.I., *et al.* (2021) Targeting the M⁶A RNA Modification Pathway Blocks SARS-CoV-2 and HCoV-OC43 Replication. *Genes & Development*, **35**, 1005-1019. <https://doi.org/10.1101/gad.348320.121>
- [21] Arumugam, P. and Jayaseelan, V.P. (2022) Selective Inhibition of METTL3 Enhanced Anticancer Activity via Targeting the C-Myc Pathway. *Journal of Clinical Oncology*, **40**, e15089-e15089. https://doi.org/10.1200/jco.2022.40.16_suppl.e15089
- [22] Zhang, Z., Teng, X., Zhao, F., Ma, C., Zhang, J., Xiao, L., *et al.* (2022) METTL3 Regulates M⁶A Methylation of PTCH1 and GLI2 in Sonic Hedgehog Signaling to Promote Tumor Progression in Shh-Medulloblastoma. *Cell Reports*, **41**, Article 111530. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.111530>
- [23] Chen, W., Zhang, J., Ma, W., Han, C. and Wu, T. (2022) METTL3 Enhances Hepatocellular Carcinoma Progression by Regulating Polycomb Repressive Complex 1 (PRC1) Components BMI1 and RNF2. *The FASEB Journal*, **36**. <https://doi.org/10.1096/fasebj.2022.36.s1.r3452>
- [24] Wang, Q., Chen, C., Ding, Q., Zhao, Y., Wang, Z., Chen, J., *et al.* (2020) METTL3-Mediated M⁶A Modification of HDGF mRNA Promotes Gastric Cancer Progression and Has Prognostic Significance. *Gut*, **69**, 1193-1205. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319639>
- [25] Zhang, J., Bai, R., Li, M., Ye, H., Wu, C., Wang, C., *et al.* (2019) Excessive Mir-25-3p Maturation via N⁶-Methyladenosine Stimulated by Cigarette Smoke Promotes Pancreatic Cancer Progression. *Nature Communications*, **10**, Article No. 1858. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09712-x>
- [26] Cai, X., Wang, X., Cao, C., Gao, Y., Zhang, S., Yang, Z., *et al.* (2018) HBXIP-Elevated Methyltransferase METTL3 Promotes the Progression of Breast Cancer via Inhibiting Tumor Suppressor Let-7g. *Cancer Letters*, **415**, 11-19. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.11.018>
- [27] Wei, W., Huo, B. and Shi, X. (2019) miR-600 Inhibits Lung Cancer via Downregulating the Expression of Mettl3. *Cancer Management and Research*, **11**, 1177-1187. <https://doi.org/10.2147/cmar.s181058>
- [28] Yan, J., Huang, X., Zhang, X., Chen, Z., Ye, C., Xiang, W., *et al.* (2020) LncRNA LINC00470 Promotes the Degradation

- of PTEN mRNA to Facilitate Malignant Behavior in Gastric Cancer Cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **521**, 887-893. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.11.016>
- [29] An, S., Huang, W., Huang, X., Cun, Y., Cheng, W., Sun, X., *et al.* (2020) Integrative Network Analysis Identifies Cell-Specific Trans Regulators of M⁶A. *Nucleic Acids Research*, **48**, 1715-1729. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz1206>
- [30] Fish, L., Navickas, A., Culbertson, B., Xu, Y., Nguyen, H.C.B., Zhang, S., *et al.* (2019) Nuclear TARBP2 Drives Oncogenic Dysregulation of RNA Splicing and Decay. *Molecular Cell*, **75**, 967-981.e9. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2019.06.001>
- [31] Hanahan, D. and Weinberg, R.A. (2011) Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, **144**, 646-674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- [32] Yan, R., Dai, W., Wu, R., Huang, H. and Shu, M. (2022) Therapeutic Targeting M⁶A-Guided miR-146a-5p Signaling Contributes to the Melittin-Induced Selective Suppression of Bladder Cancer. *Cancer Letters*, **534**, Article 215615. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2022.215615>
- [33] Xue, L., Li, J., Lin, Y., Liu, D., Yang, Q., Jian, J., *et al.* (2021) M⁶A Transferase Mettl3-Induced LncRNA ABHD11-AS1 Promotes the Warburg Effect of Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Cellular Physiology*, **236**, 2649-2658. <https://doi.org/10.1002/jcp.30023>
- [34] Alarcón, C.R., Lee, H., Goodarzi, H., Halberg, N. and Tavazoie, S.F. (2015) N6-Methyladenosine Marks Primary MicroRNAs for Processing. *Nature*, **519**, 482-485. <https://doi.org/10.1038/nature14281>
- [35] Wang, D., Wang, X., Huang, B., Zhao, Y., Tu, W., Jin, X., *et al.* (2022) METTL3 Promotes Prostate Cancer Progression by Regulating miR-182 Maturation in M⁶A-Dependent Manner. *Andrologia*, **54**, 1581-1591. <https://doi.org/10.1111/and.14422>
- [36] Ma, H., Zhang, F., Zhong, Q. and Hou, J. (2021) METTL3-Mediated M⁶A Modification of KIF3C-mRNA Promotes Prostate Cancer Progression and Is Negatively Regulated by miR-320d. *Aging*, **13**, 22332-22344. <https://doi.org/10.18632/aging.203541>
- [37] Yuan, Y., Du, Y., Wang, L. and Liu, X. (2020) The M⁶A Methyltransferase METTL3 Promotes the Development and Progression of Prostate Carcinoma via Mediating MYC Methylation. *Journal of Cancer*, **11**, 3588-3595. <https://doi.org/10.7150/jca.42338>
- [38] Mao, C., Huang, C., Hu, Z. and Qu, S. (2022) Transcription Factor CASZ1 Increases an Oncogenic Transcriptional Process in Tumorigenesis and Progression of Glioma Cells. *MedComm*, **3**, e182. <https://doi.org/10.1002/mco2.182>
- [39] Chang, A.J., Autio, K.A., Roach, M. and Scher, H.I. (2014) High-Risk Prostate Cancer—Classification and Therapy. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **11**, 308-323. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2014.68>
- [40] Li, J., Xie, H., Ying, Y., Chen, H., Yan, H., He, L., *et al.* (2020) YTHDF2 Mediates the mRNA Degradation of the Tumor Suppressors to Induce AKT Phosphorylation in N6-Methyladenosine-Dependent Way in Prostate Cancer. *Molecular Cancer*, **19**, Article No. 152. <https://doi.org/10.1186/s12943-020-01267-6>
- [41] Cai, J., Yang, F., Zhan, H., Situ, J., Li, W., Mao, Y., *et al.* (2019) RNA M⁶A Methyltransferase METTL3 Promotes the Growth of Prostate Cancer by Regulating Hedgehog Pathway. *OncoTargets and Therapy*, **12**, 9143-9152. <https://doi.org/10.2147/ott.s226796>
- [42] Ma, X.X., Cao, Z.G. and Zhao, S.L. (2020) M⁶A Methyltransferase METTL3 Promotes the Progression of Prostate Cancer via M⁶A-Modified LEF1. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **24**, 3565-3571.
- [43] Wang, Y., Chen, J., Wu, Z., Ding, W., Gao, S., Gao, Y., *et al.* (2021) Mechanisms of Enzalutamide Resistance in Castration-Resistant Prostate Cancer and Therapeutic Strategies to Overcome It. *British Journal of Pharmacology*, **178**, 239-261. <https://doi.org/10.1111/bph.15300>
- [44] Chen, X., Wang, M., Wang, H., Yang, J., Li, X., Zhang, R., *et al.* (2024) METTL3 Inhibitor Suppresses the Progression of Prostate Cancer via IGFBP3/AKT Pathway and Synergizes with PARP Inhibitor. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **179**, Article 117366. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117366>
- [45] Du, W., Huang, Y., Chen, X., Deng, Y., Sun, Y., Yang, H., *et al.* (2024) Discovery of a PROTAC Degradator for METTL3-METTL14 Complex. *Cell Chemical Biology*, **31**, 177-183.e17. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2023.12.009>
- [46] Errani, F., Invernizzi, A., Herok, M., Bochenkova, E., Stamm, F., Corbeski, I., *et al.* (2024) Proteolysis Targeting Chimeric Degradators of the METTL3-14 M⁶A-RNA Methyltransferase. *JACS Au*, **4**, 713-729. <https://doi.org/10.1021/jacsau.4c00040>
- [47] Hwang, K., Bae, J., Jhe, Y., Kim, J., Cheong, J., Choi, H., *et al.* (2024) Targeted Degradation of METTL3 against Acute Myeloid Leukemia and Gastric Cancer. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **279**, Article 116843. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2024.116843>