

METTL3 调控致癌发生的机制及其抑制剂研发进展

陈宇琪

福建师范大学, 福建 福州 350000

DOI:10.61369/MRP.2025110006

摘 要 : N6-甲基腺嘌呤 (m6A) 是真核生物信使 RNA (mRNA) 中最普遍的一种内部化学修饰。该修饰过程由三类功能蛋白共同调控: 甲基转移酶 (writer)、去甲基化酶 (eraser) 和甲基化阅读蛋白 (reader)。其中, 甲基转移酶样蛋白 3 (METTL3) 是催化 m6A 形成的关键酶, 也是 m6A 甲基转移酶复合体的核心催化亚基。METTL3 在多种恶性肿瘤中异常高表达, 通过调控致癌信号通路成为潜在的抗癌新靶点。本综述主要阐述了 METTL3 通过 m6A 依赖性机制和非 m6A 依赖性机制 (如 PI3K/AKT/mTOR、JAK/STAT 等信号通路关键基因的翻译与稳定性) 来促进癌细胞的存活、增殖和侵袭, 从而发挥致癌作用, 以及总结了目前关于靶向 METTL3 的小分子抑制剂和蛋白降解剂的最新研发进展与抗肿瘤效果。最后, 本文分析了靶向 METTL3 在临床转化中所面临的关键挑战, 并展望了其未来发展方向, 旨在为基于表观转录组调控的新型药物研发提供理论参考。

关 键 词 : METTL3; m6A 甲基化; 致癌信号通路; 小分子抑制剂; PROTAC

Mechanisms of METTL3 Regulation in Carcinogenesis and Advances in Inhibitor Development

Chen Yuqi

Fujian Normal University, Fuzhou, Fujian 350000

Abstract : N6-methyladenine (m6A) is the most prevalent internal chemical modification in eukaryotic messenger RNA (mRNA). This modification process is jointly regulated by three functional protein categories: methyltransferases (writers), demethylases (erasers), and methylation readers. Among these, methyltransferase-like protein 3 (METTL3) serves as the key enzyme catalyzing m6A formation and constitutes the core catalytic subunit of the m6A methyltransferase complex. Abnormally elevated in various malignancies, METTL3 modulates oncogenic signaling pathways, positioning it as a potential novel anti-cancer target. This review primarily elucidates how METTL3 promotes cancer cell survival, proliferation, and invasion through m6A-dependent mechanisms and m6A-independent pathways (e.g., PI3K/AKT/mTOR, JAK/STAT pathways) to promote cancer cell survival, proliferation, and invasion, thereby exerting oncogenic effects. It also summarizes the latest research progress and antitumor effects of small-molecule inhibitors and proteasome-targeted degraders currently being developed to target METTL3. Finally, this paper analyzes key challenges in the clinical translation of METTL3 targeting and outlines future development directions, aiming to provide theoretical reference for novel drug development based on epigenomic regulation.

Keywords : METTL3; m6A methylation; oncogenic signaling pathways; small-molecule inhibitors; PROTAC

引言

近年来, RNA 表观遗传学调控在肿瘤发生发展中的作用日益受到关注。其中, m6A 修饰作为真核细胞 mRNA 中最普遍的转录后修饰方式之一, 以其可逆的动态修饰特性广泛参与基因表达调控。在多种恶性肿瘤中 METTL3 表达显著上调, 其异常表达与肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移及治疗耐药性密切相关。大量研究表明, METTL3 通过介导关键癌基因转录本上的 m6A 修饰, 显著调控 PI3K/AKT、JAK/STAT 等经典致癌信号通路的活性, 从而影响肿瘤的进展和预后。目前针对 METTL3 的靶向治疗策略已成为当前研究热点。本文讲述了 METTL3 通过不同分子机制调控致癌发生的最新研究进展, 并总结了以其为靶点的小分子抑制剂及蛋白降解剂的研发现状, 以期对相关靶向药物的开发提供理论参考和思路。

一、METTL3的生物学功能

METTL3最初被鉴定为负责 m6A 修饰的甲基转移酶^[1]，METTL3是一种腺苷甲硫氨酸 (SAM) 结合蛋白，能在底物 RNA 的“GACU”共有序列中甲基化腺苷，具有单独的催化活性^[1, 2]。随着研究发现当 METTL3和 METTL14在核散斑中共定位，并以1:1的比例形成稳定的杂合物（也称为 m6A-METTL 复合物，MAC），能催化大多数 RNA 的 m6a 甲基化^[3]。METTL3作为 m6A 甲基转移酶复合体的核心催化组分，既可独立发挥作用，也可协同其他甲基转移酶催化 RNA m6A 修饰的生成，是调控整体 m6A 水平的关键酶。

近年研究表明，METTL3在促进靶 mRNAs 亚群翻译方面发挥重要的作用。此外我们发现 METTL3在多种癌症中异常表达，通过依赖其 m6A 甲基转移酶活性或作为转录共激活因子的方式，调控肿瘤基因的翻译水平，进而影响肿瘤相关蛋白的表达，参与调控肿瘤细胞的增殖、侵袭和存活等作用，这表明 METTL3可能是抑制癌蛋白表达的潜在靶点，作为一种可能的癌症治疗方法。

二、METTL3调控致癌信号通路的关键机制

（一）m6A 依赖性机制

METTL3通过 m6A 甲基化调控致癌信号通路是其致癌最重要的方式之一。在 PI3K/Akt/mTOR 信号通路中，METTL3通过不同的 IGF2BP 相关机制对 EphA2 和 VEGFA 进行甲基化，通过激活 PI3K/AKT 和 ERK1/2 信号传导诱导 VM 形成以促进结直肠癌（CRC）的进展^[4]。此外，METTL3对 pri-miR-126-5p 的 m6A 修饰使得 miR-126-5p 成熟，通过上调 PTEN 的表达激活 PI3K/Akt/mTOR 通路，从而促进了卵巢癌的进展^[5]。在结肠癌患者的组织样本中，王青青研究团队^[6]发现，METTL3介导 TIM 中 Jak1 mRNA 的 m6A 修饰，m6A-YTHDF1 轴增强 JAK1 蛋白翻译效率和随后的 STAT3 磷酸化，从而有效诱导 TIM 的免疫抑制功能。孙月超团队^[7]进一步研究发现，METTL3将 m6A 沉积在 JAK1 转录本的 3' 非翻译区，依靠 YTHDF1 的识别促进 JAK1 的翻译，随后 METTL3通过非 m6A 甲基化的方式被重新分配到 STAT3 启动子上，并与 NF- κ B 协同促进 STAT3 的转录，驱动结直肠癌恶性发展。METTL3增强了 MYC 的 m6A 甲基化水平并增加了 MYC 翻译，增强胃癌细胞（GC）的增殖、迁移和侵袭^[8]。

在膀胱癌中，Han, J. 等人^[9]发现 METTL3可能与微处理器蛋白 DGCR8 相互作用，通过 m6A 甲基化修饰正向调控 pri-miR221/222 的加工过程，从而在膀胱癌中发挥致癌作用。在肝癌细胞（HCC）中，METTL3通过 m6A 阅读蛋白 IGF2BP1/2/3 调控 BMI1 和 RNF2 的 mRNA 稳定性，通过 m6A 修饰来促进肝癌的发生和发展^[10]。在脓毒症相关急性肺损伤（SI-ALI）中，Wu, D.^[11]作者发现乳酸通过 METTL3/YTHDC1 轴增强 ACSL4 的 mRNA 稳定性，从而敲低 METTL3 或 YTHDC1 可逆转乳酸诱导的 ACSL4 上调和铁死亡并减轻脓毒症相关的肺损伤。

（二）非 m6A 依赖性机制

近年来研究发现，METTL3 的致癌功能并不仅限于 m6A 甲基转移酶活性，而是存在不依赖 m6A 修饰的调控机制。邹冬玲研究团队^[12]在胃癌细胞中的创新性发现为这一机制提供了有力证据。他们通过对 m6A RNA 测序（MeRIP-seq）和 METTL3 结合的 RNA 测序（eCLIP-seq）结果分析发现，在 METTL3 结合的 mRNA 位点上几乎检测不到 m6A 信号，这表明在胃癌细胞中，METTL3 可能与不含 m6A 修饰的 mRNA 相互作用，进一步分析发现，METTL3 单独修饰的 mRNA 富集在了一系列肿瘤发生的促癌基因中，例如 Wnt、p53、Ras 信号转导以及 DNA 复制，该结果表明 METTL3 可能具有 m6A-非依赖性致癌功能。这一发现不仅拓展了对 METTL3 功能多样性的认识，也为开发针对 METTL3 非酶活性功能的靶向治疗策略提供了新的理论依据和思路。

三、靶向 METTL3 抑制剂的研发进展

（一）小分子抑制剂

1. Yankova^[13]等团队在 Nature 上报道了一种针对 METTL3 的高效且专一的抑制剂 -STM2457，该团队利用表面等离子共振 (SPR) 确认 STM2457 与 METTL3 - METTL14 异二聚体的直接结合，并与 METTL3-METTL14 co-factor SAM 具有竞争性。同时还发现 STM2457 对 METTL3 具有高度特异性，对其他 RNA 甲基转移酶没有抑制作用。作者通过使用 METTL3 抑制剂 STM2457 能够有效抑制急性髓系白血病（AML）发展，延长小鼠存活时间。最近研究发现，在多种 Venetoclax 耐药模型中，STM2457 与 Venetoclax 联合能有效减轻耐药、抑制 AML 细胞生长、促进 AML 细胞凋亡，且对健康细胞毒性低^[14]。这些结果揭示了抑制 METTL3 可作为一种潜在的 AML 治疗策略。

2. 靶向 METTL3 的 STC-15 是一种口服制剂，适用于 AML、淋巴瘤、结直肠癌等肿瘤。STC-15 已被批准用于癌症患者的 1b/2 期临床研究，其通过抑制 METTL3，来促进免疫细胞的活化，增强机体对肿瘤的免疫应答^[15]。

3. CPD-564 由孟晓明团队^[16]研发，该团队发现 METTL3 在 TEC 中响应各种急性肾损伤（AKI）刺激而高度表达，并在肾脏炎症中发挥重要作用，最后作者采用新型 METTL3 抑制剂 Cpd-564 验证了靶向 METTL3 治疗在肾脏损伤中的作用，由此可知 METTL3 抑制剂可作为 AKI 的潜在治疗策略。

4. UZH1a 是一种新型 METTL3 抑制剂，可与 METTL3 的 SAM 腺苷部分口袋相结合，有效降低 AML MOLM-13 细胞中的 mRNA 的 m6A 甲基化水平，且呈剂量依赖性^[17]。此外，UZH2 作为 METTL3 高效抑制剂，同样能有效降低 AML MOLM-13 细胞中 mRNA m6A 甲基化水平^[18]。

（二）蛋白降解剂

蛋白水解靶向嵌合体 (PROTAC) 是小分子抑制剂的有效替代品。PROTAC 降解剂由两个通过连接器招募部分组成，其中一个与目标蛋白 (POI) 结合，另一个与 E3 泛素连接酶结合。双功能化合物募集 E3 连接酶以泛素化随后被蛋白酶体系统降解的

POI。这是一种很有前景的方法，已应用于多种目标，特别是在表观遗传学领域。它们类似催化的作用机制导致蛋白质降解后，PROTAC分子的循环再利用。此外，由于整个蛋白质的降解，PROTAC消除了其酶促和支架功能，起到了蛋白质的化学敲除作用。其中WD6305^[19]作为METTL3–METTL14复合物的有效和选择性蛋白水解靶向嵌合体（PROTAC）降解剂的发现，可以抑制AML细胞的m6A修饰和增殖，是一种潜在的抗白血病策略。近年研究发现一种新型的METTL3降解剂ZW27941^[20]，其通过VHL介导的蛋白酶体降解途径诱导METTL3降解，在AML细胞系中展现出显著的抗白血病活性，并与标准AML治疗药物具有协同作用。

四、挑战与未来展望

尽管靶向METTL3在癌症治疗中展现出广阔前景，但其临床转化仍面临诸多实质性挑战。首要难题是METTL3在不同肿瘤环

境中其功能的双重性：在急性髓系白血病（AML）等肿瘤中明确发挥致癌作用，却在部分结直肠癌中可能起抑癌效果，这种背景依赖性极大增加了治疗的不确定性和潜在毒性风险。在抑制剂研发方面，小分子抑制剂对METTL3/METTL14复合体的选择性仍需优化，且存在脱靶风险；而新兴的PROTAC降解剂虽能高效降解目标蛋白，却受限于其分子量过大导致的口服生物利用度低和细胞膜渗透性差等问题。此外，长期应用可能引发的耐药机制也不容忽视。

未来研究应聚焦于多个关键方向：一是开发新型干预策略，如针对蛋白–蛋白相互作用界面的变构抑制剂，或利用纳米颗粒（LNP）技术改善药物递送效率；二是精准联合治疗，如将METTL3抑制剂与BCL-2抑制剂（Venetoclax）或免疫检查点抑制剂联用，以期克服耐药并增强疗效。总之，只有通过多方面深入理解METTL3的复杂调控机制，并针对性解决药物化学与临床转化中的瓶颈，才能最终实现其作为肿瘤治疗新靶点的全部潜力。

参考文献

[1]BOKAR J A, SHAMBAUGH M E, POLAYES D, et al. Purification and cDNA cloning of the AdoMet-binding subunit of the human mRNA (N6-adenosine)-methyltransferase [J]. *Rna*, 1997, 3(11): 1233–47.

[2]SUN T, WU R, MING L. The role of m6A RNA methylation in cancer [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 112: 108613.

[3]ŠLEDŽ P, JINEK M. Structural insights into the molecular mechanism of the m(6)A writer complex [J]. *Elife*, 2016, 5.

[4]LIU X, HE H, ZHANG F, et al. m6A methylated EphA2 and VEGFA through IGF2BP2/3 regulation promotes vasculogenic mimicry in colorectal cancer via PI3K/AKT and ERK1/2 signaling [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(5): 483.

[5]BI X, LV X, LIU D, et al. METTL3-mediated maturation of miR-126-5p promotes ovarian cancer progression via PTEN-mediated PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *Cancer Gene Therapy*, 2021, 28(3): 335–49.

[6]XIONG J, HE J, ZHU J, et al. Lactylation-driven METTL3-mediated RNA m(6)A modification promotes immunosuppression of tumor-infiltrating myeloid cells [J]. *Mol Cell*, 2022, 82(9): 1660–77.e10.

[7]SUN Y, GONG W, ZHANG S. METTL3 promotes colorectal cancer progression through activating JAK1/STAT3 signaling pathway [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(11): 765.

[8]YANG Z, JIANG X, LI D, et al. HBXIP promotes gastric cancer via METTL3-mediated MYC mRNA m6A modification [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(24): 24967–82.

[9]HAN J, WANG J Z, YANG X, et al. METTL3 promote tumor proliferation of bladder cancer by accelerating pri-miR221/222 maturation in m6A-dependent manner [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 110.

[10]CHEN W, ZHANG J, MA W, et al. METTL3-Mediated m6A Modification Regulates the Polycomb Repressive Complex 1 Components BMI1 and RNF2 in Hepatocellular Carcinoma Cells [J]. *Mol Cancer Res*, 2025, 23(3): 190–201.

[11]WU D, SPENCER C B, ORTOGA L, et al. Histone lactylation-regulated METTL3 promotes ferroptosis via m6A-modification on ACSL4 in sepsis-associated lung injury [J]. *Redox Biol*, 2024, 74: 103194.

[12]WEI X, HUO Y, PI J, et al. METTL3 preferentially enhances non-m(6)A translation of epigenetic factors and promotes tumourigenesis [J]. *Nat Cell Biol*, 2022, 24(8): 1278–90.

[13]YANKOVA E, BLACKABY W, ALBERTELLA M, et al. Small-molecule inhibition of METTL3 as a strategy against myeloid leukaemia [J]. *Nature*, 2021, 593(7860): 597–601.

[14]JIAO C Q, HU C, SUN M H, et al. Targeting METTL3 mitigates venetoclax resistance via proteasome-mediated modulation of MCL1 in acute myeloid leukemia [J]. *Cell Death Dis*, 2025, 16(1): 233.

[15]TANG H, ZHANG R, ZHANG A. Small-Molecule Inhibitors Targeting RNA m(6)A Modifiers for Cancer Therapeutics: Latest Advances and Future Perspectives [J]. *J Med Chem*, 2025, 68(17): 18114–42.

[16]WANG J N, WANG F, KE J, et al. Inhibition of METTL3 attenuates renal injury and inflammation by alleviating TAB3 m6A modifications via IGF2BP2-dependent mechanisms [J]. *Sci Transl Med*, 2022, 14(640): eabk2709.

[17]MOROZ-OMORI E V, HUANG D, KUMAR BEDI R, et al. METTL3 Inhibitors for Epitranscriptomic Modulation of Cellular Processes [J]. *ChemMedChem*, 2021, 16(19): 3035–43.

[18]DOLBOIS A, BEDI R K, BOCHENKOVA E, et al. 1,4,9-Triazaspiro[5.5]undecan-2-one Derivatives as Potent and Selective METTL3 Inhibitors [J]. *J Med Chem*, 2021, 64(17): 12738–60.

[19]DU W, HUANG Y, CHEN X, et al. Discovery of a PROTAC degrader for METTL3–METTL14 complex [J]. *Cell Chem Biol*, 2024, 31(1): 177–83.e17.

[20]NAR R, WU Z, LI Y, et al. Targeting METTL3 protein by proteolysis-targeting chimeras: A novel therapeutic approach for acute myeloid leukemia [J]. *Genes Dis*, 2025, 12(4): 101452.