DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20260205

CDK13：从生物学功能到相关疾病及治疗靶向策略

赵永春[1]，武洲英[2]，王敏[2]，姜海燕[2,3]*

（1. 内蒙古医科大学研究生院，内蒙古 呼和浩特 010000；
2. 内蒙古自治区人民医院，内蒙古 呼和浩特 010000；
3. 内蒙古医科大学内蒙古临床医学院，内蒙古 呼和浩特 010000）

【摘要】细胞周期依赖性激酶13（CDK13）是细胞周期依赖性激酶家族的重要一员，在与细胞周期蛋白K（Cyclin K）结合并发挥其对基因转录、RNA选择性剪接以及蛋白质翻译等重要生理过程中起着重要的生物学功能作用。尽管CDK13和其同源物细胞周期依赖性激酶12（CDK12）具有相似氨基酸序列，但是它们在表达模式、调控机制及功能方面却表现出截然不同的特点。近年来发现，CDK13不仅是一些罕见病的致病因素，而且在参与不同类型的癌症发生发展中，既可以作为癌基因，也可以作为抑癌基因存在，甚至可以通过改变相关信号通路调节肿瘤微环境。本文总结了CDK13的分子学性质、组织分布、主要生物学功能，提炼了CDK13在不同类型的肿瘤中发挥的作用及与一些罕见病的关系，最后列举了目前针对CDK12/13靶向药物的研发进展及其面临的问题，指出了当前研究中存在的重要问题，并对其未来的基础研究以及临床应用提出了一些推测性建议。

【关键词】细胞周期依赖性激酶13；靶向治疗；干扰素基因刺激因子；先天性心脏缺陷、面部特征异常和智力发育障碍；细胞周期依赖性激酶12和13抑制剂

中图分类号：R730.2 **文献标识码**：A **文章编号**：2096-8965（2026）02-0034-09

CDK13: From biological function to associated diseases and therapeutic targeting strategies

Zhao Yongchun[1], Wu Zhouying[2], Wang Min[2], Jiang Haiyan[2,3]*

(1. Graduate School, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010000, Inner Mongolia, China;
2. People's Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot 010000, Inner Mongolia, China;
3. Inner Mongolia Clinical Medical College, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010000, Inner Mongolia, China)

【Abstract】Cyclin-dependent kinase 13 (CDK13), an important member of the cyclin-dependent kinase family, plays crucial biological roles in gene transcription, alternative RNA splicing, and protein translation upon binding to cyclin K. Although CDK13 and its homolog, cyclin-dependent kinase 12 (CDK12), share similar amino acid sequences, they exhibit distinct characteristics in expression patterns, regulatory mechanisms, and functions. Recent studies have revealed that CDK13 not only contributes to the pathogenesis of certain rare diseases but also participates in the development and progression of various types of cancer, acting either as an oncogene or a tumor suppressor, and even modulating the tumor microenvironment by altering relevant signaling pathways. This article summarizes the molecular properties, tissue distribution, and major biological functions of CDK13, highlights the roles of CDK13 in various types of tumors and its association with certain rare diseases, and finally reviews the current progress and challenges in the development of targeted therapies against CDK12/13. It also identifies key unresolved issues in current research and offers tentative suggestions for future basic research and clinical applications.

收稿日期：2026-06-04；**修回日期**：2026-06-15
基金项目：国家自然科学基金地区科学基金项目（82260536）；内蒙古自治区卫生健康科技项目（2025NMWJKJXM0192）
通信作者：姜海燕（1982-），女，内蒙古呼和浩特人，副主任医师，主要从事全科医学研究，E-mail：45408709@qq.com

【Keywords】CDK13; Targeted therapy; Stimulator of interferon genes; Congenital heart defects, dysmorphic facial features, and intellectual developmental disorder; CDK12/13 inhibitor

0 引言

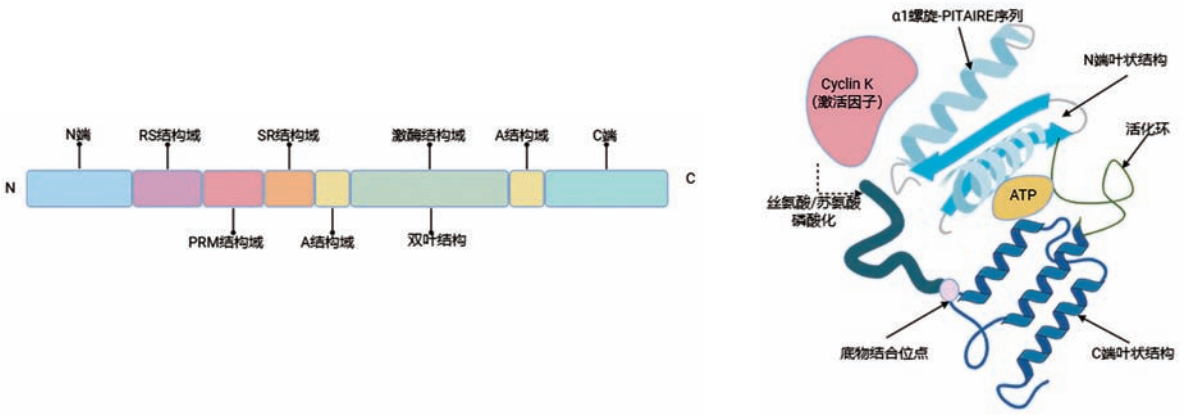
细胞周期依赖性激酶（Cyclin-Dependent Kinases，CDKs）是一类丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，CDK1/2/4/6主要负责细胞周期调控，伴随着转录组学、表观基因组学以及蛋白质组学的发展进步，人们逐渐认识到另一些CDKs，如CDK7/8/9/12/13等，在基因转录调控、DNA损伤应答以及肿瘤进展中是极具潜力的靶点群体[1]。CDK13作为CDK家族中一种非经典的转录调控激酶，在多种正常组织及肿瘤细胞中均呈较高水平表达。其主要通过与细胞周期蛋白K（Cyclin K）结合形成CDK13-Cyclin K异源二聚体，并在Cyclin K的激活调节下对RNA聚合酶Ⅱ（RNA PolymeraseⅡ，PolⅡ）C端结构域（C-Terminal Domain，CTD）等关键底物磷酸化，从而在转录延伸、RNA剪接及蛋白质合成等多个层次发挥对基因表达的调控作用[2]。以往的研究大多将CDK13和CDK12并列讨论甚至相互混淆，在相当程度上掩盖了CDK13具备的非冗余生物学功能[3]。研究发现，CDK12更倾向于促进DNA损伤应答相关基因的转录延伸维护基因组稳定性，CDK13除参与转录延伸外，还特异性地调控RNA的选择性剪接、3'端多聚腺苷酸化的加工及翻译起始等过程，两者之间存在一定程度重叠，但也有所区别[4]。在近年研究拓展中发现，抑制CDK12/13可激活cGAS-STING信号轴，促进天然免疫应答的激活，并通过重塑肿瘤免疫微环境影响抗肿瘤免疫反应，赋予其作为免疫治疗靶点的潜在价值[5]。以CDK12/13为双重靶点的蛋白降解靶向嵌合体（Proteolysis-Targeting Chimera，PROTAC）降解剂的研发也取得阶段性进展，但其选择性机制及体内活性仍有待深入阐明[6]。

本文围绕CDK13特异性功能展开叙述，在分子结构特征、蛋白质网络及组织表达谱的基础上，系统阐述CDK13对转录延伸、RNA选择性剪接及蛋白质合成的调控机制，进而总结CDK13在个别恶性肿瘤中的差异化作用及其临床意义。梳理当前靶向CDK12/13的共价抑制剂、非共价抑制剂、PROTAC/分子胶降解剂及联合治疗策略的研究进展与作用机理，并简要介绍CDK13功能异常与疾病之间的关联。客观分析了当前研究瓶颈、未来研究突破口与临床转化方向，旨在弥补现有综述的内容短板，为深入开展CDK13机制研究及靶向药物开发提供系统理论支撑。

1 CDK13的结构基础

*CDK13*基因位于7号染色体短臂上的14.1区（7p14.1），是一种参与转录调控的丝氨酸/苏氨酸激酶，在转录相关细胞周期依赖性激酶亚家族内，该蛋白质含有1 512个氨基酸，是整个家族中最大的[7]。虽然CDK13和CDK12激酶核心结构域非常相似（氨基酸序列一致性约92%），但是激酶结构域之外的关键功能性区域不同，从而造成它们的底物识别位点、蛋白互作界面以及调控性结构域的氨基酸组成均有所不同，且二者的氨基酸序列整体同源性仅约50%，不存在功能上的相互替代关系[8]。

从蛋白质结构看，CDK13兼具保守激酶结构域与多个功能特异性调控结构域。在激酶结构域内，α1螺旋包含PITAIRE样基序，是与激活亚基Cyclin K发生特异性结合的结构基础（见图1A）。激酶催化核心采用经典的双叶折叠构型，N端叶以多条β折叠股为主要骨架，共同围合形成可容纳并定位ATP磷酸基团的疏水结合口袋；C端叶则以α螺旋为主，包含底物结合区域以及催化活性中心（即活化环），ATP的磷酸基团精确结合底物靶蛋白完成磷酸化反应[9]。在激酶核心结构域之外，CDK13还具有若干特征性功能区域：富含脯氨酸基序主要介导蛋白质—蛋白质相互作用及亚细胞定位调控；富含精氨酸/丝氨酸结构域与前体mRNA剪接调控密切相关；富含丝氨酸区域以及两段富含丙氨酸的区域，其确切功能目前仍不明确[10]。CDK13的C端还含有一段延伸区域，推测其为与转录延伸复合物相关组分提供额外结合界面，相关机制有待进一步验证[8]。CDK13必须与Cyclin K结合形成复合物才能获得充分的催化活性。Cyclin K与CDK13结合后，可诱导后者激酶结构域发生别构构象变化（见图1B），活化环从自抑制构象转变为开放的活性构象，催化位点得以暴露，从而对下游靶标实施有效的磷酸化修饰[10]。CDK13-CyclinK主要定位于细胞核内转录活跃区域，广泛参与转录起始、暂停释放及延伸等多个层次的基因表达调控过程。



A：人类CDK13的结构域　　B：CDK13催化中心：双叶结构

CDK13：细胞周期依赖性激酶13，Cyclin-Dependent Kinase13； RS：富含精氨酸/丝氨酸结构域，Arginine/Serine-Rich domain；SR：富含丝氨酸区域，Serine-Rich domain；A：富含丙氨酸区域，Alanine-Rich domain；PRM：富含脯氨酸基序，Proline-Rich Motif；Cyclin K：细胞周期蛋白K。

图1　CDK13的结构基础

Figure 1　Structural basis of CDK13

2　CDK13 的核心生物学功能

2.1　CDK13调控基因转录延伸

CDK13 调控基因转录延伸的核心机制，在于其与 Cyclin K 形成的功能性激酶复合物对 Pol Ⅱ CTD 的磷酸化修饰。Pol Ⅱ CTD 由 52 个七肽重复序列（YSPTSPS）串联组成，其中第 2 位丝氨酸（Ser2）的磷酸化是转录进入生产性延伸阶段的重要分子标志之一[11]。CDK9–Cyclin T1 构成的正性转录延伸因子 b 复合物推动 Pol Ⅱ 越过位于启动子下游约 20 ~ 60 nt 处的暂停位点，进入持续性延伸状态，这一步磷酸化为 CDK12/CDK13 的后续作用奠定了基础[12]。随后 CDK13-Cyclin K 复合物被募集至运行中的转录延伸复合物，通过维持 CTD Ser2 的持续性磷酸化保障 Pol Ⅱ 的高效推进，在长链基因的转录过程中尤为突出[11]。CDK12/13 对转录延伸调控具有显著的基因特异性和长度依赖性。对于跨度较大的 DNA 损伤修复基因如乳腺癌易感基因 1，原癌基因如骨髓细胞瘤病癌基因，其完整转录对 CDK12/13 介导的持续性 Ser2 磷酸化高度依赖[13-14]。当功能缺失性突变或激酶活性受抑制时，此类基因的延伸复合物易于中途停顿，产生不稳定的截短型转录本并被迅速降解[13]。CDK13 特有的精氨酸/丝氨酸富集结构域兼具分子支架功能，将转录延伸过程与共转录 RNA 剪接及 3′末端加工机器有机耦联，协调核糖核蛋白复合物的有序组装[15]。此外，CDK12 与 CDK13 的协同缺失可在特定基因座选择性诱发内含子区域的异常多聚腺苷酸化，导致远端多聚腺苷酸位点的利用受阻，并伴随弱剪接位点识别效率的下降，直观揭示了转录延伸效率对剪接保真度的直接调控关系[16]。CDK13 在转录延伸窗口内的精细时序调控，既是维持基础转录稳态的必要保障，也是细胞应激与发育信号驱动基因表达重编程的关键调控节点，其功能失调可直接引发涵盖异常剪接体积累、截短转录本产生等在内的全转录组水平紊乱[8]。

2.2　CDK13介导 RNA 剪接与核 RNA 监控

CDK13 对前体 mRNA 的共转录剪接以及核内 RNA 质量监控均有重要作用。在 RNA 剪接过程中，同时抑制 CDK12/13 会特异性影响启动子附近内含子剪接，这类内含子一般有较弱的 3′剪接位点并且距离分支点较远，这些固有的序列特征决定了其剪接效率对 CDK12/13 活性具有更强的依赖性[15]。与同一前体 mRNA 分子中位于下游的内含子相比，新生成的转录物在抑制 CDK12/13 情况下，近端内含子的滞留现象更为显著，提示 CDK12/13 的激酶活性对维持启动子近端区域内含子的高效识别与切除具有选择性支撑作用[15]。CDK13 介导的 Pol Ⅱ CTD-Ser2 磷酸化是 RNA 剪接亚基 SF3B1 的重要结合位点，CDK12/13 可以增加 SF3B1 与 Ser2 磷酸化的 Pol Ⅱ 物理接触，但是用 CDK12/13 抑制剂 THZ531 处理会降低 SF3B1 与染色质的结合，以及降低向目标内含子 3′剪接位点募集的能力，从而保证共转录剪接有效发生[15]。在核 RNA 监控过程中，当 CDK13 活性被抑制时，剪接异常所产生的内含子滞留物不能被及时降解清除，部分就会逃逸核内监控机制并进入细胞质，从而激活无义突变介导的 mRNA 降解通路（Nonsense-Mediated mRNA Decay，NMD）[17]。NMD 是真核细胞中一种保守的 mRNA 监控机制，可识别并降解含

有提前终止密码子的转录物，而内含子滞留往往导致开放阅读框内出现提前终止密码子，进而触发NMD[18]。CDK13功能缺失引发广泛的内含子滞留事件，不仅造成正常蛋白质编码转录物的减少，还可能通过NMD通路级联影响多类靶基因的稳态表达水平，放大转录组层面的紊乱效应[16]。此外，CDK13还参与调控核糖核酸外切酶复合体对异常核内转录物的降解过程，通过维持正常的CTD磷酸化节律，协助区分成熟转录物与需要被降解的缺陷性RNA，从而维系核内RNA稳态[16]。

2.3 CDK13参与蛋白质翻译

CDK13不仅在细胞核中调节转录及RNA加工，在细胞质中也参与了蛋白质翻译控制。翻译起始重要组分核翻译起始因子4E结合蛋白1（Eukaryotic Translation Initiation Factor 4E-Binding Protein 1，4E-BP1）和真核翻译起始因子4B（Eukaryotic Translation Initiation Factor 4B，eIF4B）是CDK13新的磷酸化底物[19-20]。在体外实验中CDK13可以直接对4E-BP1的Thr46以及eIF4B的Ser422进行磷酸化，使CDK13活性或表达降低，从而严重影响mRNA翻译效率；在分子机制上4E-BP1作为翻译起始的重要负调控蛋白，在非磷酸化状态下可以与eIF4E结合而阻止真核翻译起始因子4F复合物形成，进而妨碍帽依赖翻译起始过程[21]。在结直肠癌细胞中，MYC致癌蛋白的合成完全依赖于CDK13控制的翻译途径[20]。机制性雷帕霉素靶蛋白复合物1（Mechanistic Target of Rapamycin Complex 1，mTORC1）也可磷酸化4E-BP1和eIF4B，在CDK13敲低或抑制下与mTORC1抑制剂（如雷帕霉素）联用可进一步导致这些底物的去磷酸化以及阻止蛋白质合成，双重抑制造成更明显的肿瘤细胞死亡[22]。在翻译调控与肿瘤恶性表型之间的联系中，阻断CDK12/13可以明显增加多种三阴性乳腺癌针对表皮生长因子受体阻断的敏感性，这种联合治疗通过4E-BP1依赖方式减少致癌蛋白的翻译以及翻译相关蛋白降解而引起肿瘤细胞死亡[23]。

2.4 CDK13的非经典功能活动

最新研究揭示了CDK13在经典转录调控之外更为多元的非经典功能。在肿瘤代谢重编程方面，CDK13通过磷酸化N^6-甲基腺嘌呤甲基转移酶METTL16激活其酶活性，进而促进ATP柠檬酸裂解酶mRNA的N^6-甲基腺嘌呤超甲基化修饰，调控其稳定性并上调ATP柠檬酸裂解酶蛋白水平，最终驱动肿瘤细胞的从头脂肪酸合成[24]。此前METTL16一直被认为是组成型活性酶，研究首次证实其可受上游激酶信号直接磷酸化调控，其底物谱已从经典的CTD延伸至染色质蛋白与RNA修饰酶，功能边界从转录调控扩展至DNA损伤应答与代谢重编程，为靶向CDK13的抗肿瘤策略提供了新的理论依据[25]。

3 CDK13在疾病中的病理效应与临床意义

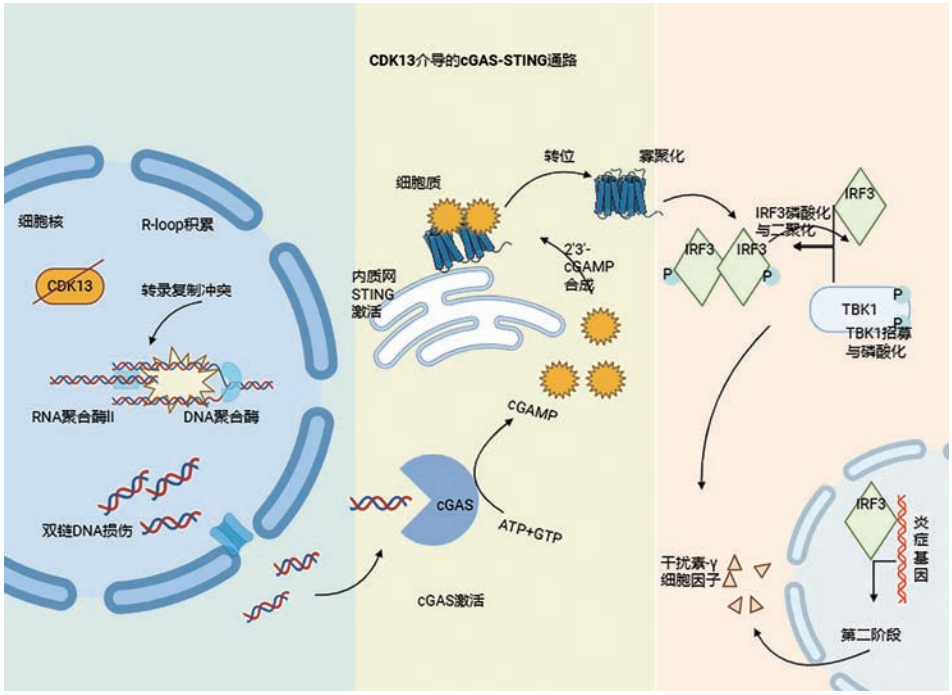
3.1 CDK13在肿瘤中的双重生物学功能

在黑色素瘤中CDK13错义突变引起激酶失活，不能对激酶底物磷酸化，因为CDK13功能缺失可干扰PolⅡ介导的转录延伸与前体mRNA的剪接偶联过程，导致异常剪接的mRNA滞留在细胞内，被错误地翻译成蛋白质，引发蛋白毒性应激并产生潜在新抗原，从而驱动黑色素瘤的发生与进展，而且低水平或者突变患者的预后较差，提示CDK13在该肿瘤类型中发挥抑癌功能[16]。但是，CDK13在晚期子宫内膜癌中呈现高表达，过度表达促进子宫内膜癌细胞的恶性增殖，还通过调控DNA损伤应答相关基因的转录，增强同源重组修复能力，间接削弱细胞对顺铂诱导的DNA损伤的修复能力，从而介导化疗耐药[26]。在胃癌中，高迁移率族蛋白A2可通过加速细胞S期向G2/M期的转变促进肿瘤发生，CDK13作为其直接靶基因，二者高表达常与患者的不良预后密切相关[27]。CDK13在肿瘤中凸显的双面性并非矛盾，决定其抑癌还是促癌很大程度上是由突变方式、作用因子和组织环境等方式共同决定的。比如甲状腺癌细胞可以通过表观转录组重塑将CDK13从抑癌因子转变为促癌因子。其过程为甲状腺癌细胞利用RNA特异性腺苷脱氨酶1介导RNA编辑使CDK13异常富集在核仁上，从而引起整个转录组重编程，使CDK13由正常状态下的RNA监控因子转变为驱动恶性转化的促癌因子[28]。因此针对CDK13治疗需要谨慎识别，基于精准标志物进行人群分类后再给予相应治疗。

3.2 CDK13通过STING通路介导肿瘤免疫

CDK13在维持转录延伸保真性与基因组稳定性方面具有不可忽视的作用。与CDK12类似，CDK13同样能够磷酸化PolⅡ CTD，从而协调转录延伸过程[3]。当CDK13激酶活性丧失时，转录与复制叉之间的空间协调破坏，导致转录–复制冲突发生（见图2），并伴随R-loop结构的异常积累[5]。持续累积的R-loop结构具有高度基因毒性，可直接诱发双链DNA断裂，同时驱使受损的DNA片段以胞质双链DNA的形式释放至细胞质中，从而触发固有免疫应答级联反应[5]。上述基因组不稳定信号可被胞质DNA传感器——环鸟苷酸–腺苷酸合成酶（cyclic GMP-AMP Synthase，cGAS）识别[29]。被激活后的

cGAS催化合成第二信使环鸟苷酸–腺苷酸，后者随即与定位于内质网膜上的适配器蛋白干扰素基因刺激因子（Stimulator of Interferon Genes，STING）结合[29]。活化的STING通过招募TANK结合激酶1，进而磷酸化并激活干扰素调节因子3，充分诱导Ⅰ型干扰素及下游炎症基因的转录表达，从而深刻重塑肿瘤微环境中的免疫浸润格局[30]。采用高选择性PROTAC或共价抑制剂特异性靶向CDK12/CDK13，均可在乳腺癌、卵巢癌及前列腺癌等实体瘤模型中有效激活上述cGAS-STING免疫级联反应，进而促进大量$CD8^+$细胞毒性T细胞浸润瘤内并发挥抗肿瘤杀伤效应[5]。在CDK12/13失活的基础上联合应用免疫检查点抑制剂（如抗程序性死亡受体1抗体）可产生显著的协同抗肿瘤效应[31]，然而这一协同作用的实现依赖于完整的STING信号通路以及功能正常的适应性免疫系统。CDK12/13低表达肿瘤患者往往富含T细胞炎症相关基因特征，这类患者对免疫检查点抑制剂治疗具有更高的应答率和更优的临床获益[5]。



CDK13：细胞周期依赖性激酶13，Cyclin-Dependent Kinase13；R-loop：一种特殊的DNA-RNA复合结构；STING：干扰素基因刺激因子，Stimulator of Interferon Genes；cGAMP：环鸟苷酸–腺苷酸，cyclic GMP-AMP；cGAS：环鸟苷酸–腺苷酸合成酶，cyclic GMP-AMP Synthase；IRF3：干扰素调节因子3，Interferon Regulatory Factor 3；TBK1：TANK结合激酶1，TANK-binding kinase 1。

图2　CDK13介导的cGAS–STING通路

Figure 2　CDK13–mediated cGAS–STING pathway

4　CDK13与遗传代谢疾病

除了恶性肿瘤以外，*CDK13*基因突变或功能障碍还会导致一些罕见遗传病以及神经系统疾病。而*CDK13*功能丧失型杂合突变是引起先天性心脏缺陷、面部特征异常和智力发育障碍综合征的重要原因，这是一种发育障碍疾病，主要特征包括先天性心脏病、智力低下、言语障碍、特殊的面部特征以及行为问题等[32]。其发生可能与*CDK13*突变引起的胚胎时期心脏和大脑发育过程中的转录调节、RNA剪切有关，但目前尚无有效治疗方法。另外，对71例自限性青春期延迟少年进行全外显子测序发现，*CDK13*是导致这种疾病的致病基因，他们有一个共同特征即身材矮小[33]，说明CDK13对于生长发育非常重要，而且由于其高度表达，在整个生命过程中都会发挥作用，未来可能通过产前基因检测把这类*CDK13*突变病根除。

5　CDK12/13靶向药物研发与治疗策略

5.1　CDK12/13共价抑制剂

目前，针对CDK13的小分子抑制剂研究主要集中于CDK12/13双靶点共价抑制剂领域。其中THZ531是该领域的代表性化合物，其作用机制为通过与CDK12（Cys1039）及CDK13（Cys1017）激酶催化结构域中保守的半胱氨酸残基形成不可逆共价键，从而高效抑制两者的激酶活性[34]。丁克课题组[35]在此基础上进一步开发了新型CDK12/13共价抑制剂YJZ5118，该化合物在保留强效激酶抑制活性

的同时，展现出更优的药代动力学特性，为探索其与其他蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂的联用策略、拓宽治疗窗口提供了结构基础。然而现有CDK12/13共价抑制剂在临床转化中面临多重挑战：CDK13与CDK12在激酶结构域序列及三维构象上高度同源，导致现有抑制剂难以在两者之间实现有效的选择性区分[3]；CDK家族成员间ATP结合口袋结构高度保守，使得此类抑制剂不可避免地对其他CDK亚型产生脱靶抑制，进而引发血液系统毒性、胃肠道毒性及生殖毒性等不良反应[36]。此外，共价抑制剂普遍存在体内代谢稳定性不足、半衰期较短等药代动力学缺陷，制约了其进一步的临床开发。

5.2 CDK12/13非共价抑制剂

与传统小分子抑制剂相比，可逆性CDK12/13抑制剂SR-4835因分子量较小、药代动力学性质优良、口服生物利用度高且无需复杂的连接臂设计等优势，在CDK12/13靶向蛋白降解领域逐渐成为研究热点[37]。新一代化合物SR-5037是首个口服有效的CDK12/13双靶点抑制剂兼Cyclin K分子胶降解剂，可直接诱导Cyclin K降解。机制研究表明，SR-5037通过促进CDK12/Cyclin K复合物与DNA损伤结合蛋白1（DNA Damage-Binding protein 1，DDB1）的相互作用，招募CUL4-RBX1-DDB1 E3泛素连接酶复合物，介导Cyclin K的泛素化和蛋白酶体降解；Cyclin K的降解导致CDK12和CDK13失去必需结合伴侣，从而进一步破坏其激酶活性，其作用超出单纯的ATP竞争性抑制。体内药效学研究显示，SR-5037在三阴性乳腺癌异种移植模型中表现出显著的抗肿瘤活性，且脱靶毒性明显低于经典PROTAC分子[38]。

5.3 CDK12/13（PROTAC/分子胶）降解剂

相较于非共价抑制剂，PROTAC技术为CDK13靶向治疗提供了新的策略选择。PROTAC通过催化性降解靶蛋白而非单纯占位抑制，理论上具有更低的有效剂量需求、更强的靶点清除能力，并可在一定程度上规避靶点突变或过表达所致的耐药问题[39]。Zhou等[6]报道了口服可生物利用的PROTAC降解剂ZLC491，该化合物通过招募E3泛素连接酶，诱导CDK12和CDK13发生泛素化修饰并经蛋白酶体途径降解，从而在蛋白水平实现对靶点的持续性消除，展现出良好的细胞活性与选择性。浙江大学团队[40]于近期报道了ZLC491的同类更优化合物DN1679，该化合物经多轮迭代优化，在纳摩尔级降解效能、亚型选择性及药代动力学特征3个维度上实现了较好的平衡，体内外实验进一步表明，DN1679与聚腺苷二磷酸核糖聚合酶（Poly(ADP-Ribose) Polymerase，PARP）抑制剂奥拉帕利在三阴性乳腺癌模型中具有协同抗肿瘤效应，为CDK13抑制与DNA损伤修复通路干预的联合策略提供了初步的概念验证。

5.4 CDK12/13联合治疗策略与现存挑战

CDK12/13抑制剂的联合治疗策略目前主要涵盖合成致死、免疫增敏及复制应激3个维度。在合成致死层面，CDK12/13抑制剂可诱导功能性同源重组缺陷，与PARP抑制剂联用在三阴性乳腺癌等多种细胞系中展现出显著的协同杀伤效应[40]。在免疫增敏层面，CDK12/13功能缺失可导致肿瘤新抗原负荷显著升高，并通过激活cGAS-STING通路诱导干扰素信号，从而将免疫“冷肿瘤”重塑为“热肿瘤”，增强其对PD-1/PD-L1检查点抑制剂的应答，但是该策略对给药时序有较高要求，需在充分激活固有免疫的前提下，合理规避CDK12/13抑制剂对活化淋巴细胞的潜在损伤，以维持有效的抗肿瘤免疫应答[5]。在复制应激层面，CDK12/13抑制剂联用共济失调毛细血管扩张与Rad3相关激酶/细胞周期检查点激酶1抑制剂可在复制应激水平较高的肿瘤中诱发不可逆的复制灾难，具有较强的选择性杀伤潜力[41]。然而，两类药物在骨髓抑制及胃肠道毒性方面存在明显叠加效应，导致治疗窗口显著收窄，限制了其临床应用前景。

上述3种策略均未优先考虑mTORC1抑制剂，其理论依据在于：mTORC1预处理可通过诱导G1期阻滞降低S期细胞比例，从而削弱CDK12/13抑制剂的杀伤效率，形成潜在的拮抗窗口[4]。现有理论推测，序贯给药先以CDK12/13抑制剂诱导磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号轴反馈性上调产生适应性代偿，继而施用mTORC1抑制剂以阻断该代偿通路，在结直肠癌细胞系模型中可能会形成一种具有潜力的增敏策略[42]。此外，上述所有时序结论均来源于免疫缺陷异种移植模型，缺乏对肿瘤微环境免疫调节效应的评估，其临床转化价值有待在免疫功能完整模型及前瞻性生物标志物分层研究中进一步验证。

CDK13可直接磷酸化翻译调控因子4E-BP1及eIF4B，以非mTORC1依赖的方式驱动致癌性翻译程序。CDK13抑制剂与mTORC1抑制剂的直接联合应用，目前最为系统的研究来自结直肠癌细胞系，联合应用通过协同阻断mTORC1依赖性与CDK13依赖性翻译起始分支，产生显著的抗增殖效应[20]。

表1为代表性的CDK12/13抑制剂汇总。

表1 代表性CDK12/13抑制剂

Table 1 Representative CDK12/13 inhibitors

化合物名称	化合物类型	直接靶点/降解对象	证据阶段	主要局限	参考文献
THZ531	共价抑制剂	CDK12/13（共价靶向Cys1039/Cys1017）	临床前（PDX模型）	溶解度低，代谢稳定性差，无临床数据	[34]
BSJ-01-175	共价抑制剂	CDK12/13（THZ531 SAR优化衍生物）	临床前（Ewing肉瘤PDX模型）	治疗剂量下出现剂量依赖性体重减轻，需优化剂量以改善耐受性	[43]
YJZ5118	共价抑制剂（丙烯酰胺类）	CDK12/13（Cys1039/Cys1017共价结合）	临床前	对CDK7存在中等程度脱靶，临床转化数据缺失	[35]
化合物12b	共价抑制剂（AI辅助设计）	CDK12/13	临床前（TNBC、AML模型）	体内安全性良好但长期毒理学数据不足	[44]
CTX-439	小分子抑制剂	CDK12	临床前（子宫浆液性癌PDX模型）	临床数据尚处于早期安全性评估阶段，CDK13代偿机制已被证实（需联合策略应对）	[45]
SR-4835	非共价抑制剂 / 分子胶降解剂	CDK12/13（ATP竞争性抑制）	临床前（PDX模型）	与铂类或PARPi联合仅呈加成效应，非协同；仅选择性抑制而非降解蛋白	[37]
SR-5037	非共价抑制剂 /（SR-4835优化类似物）	CDK12/13 + Cyclin K降解	临床前	尚未深入体内药效验证	[38]
ZLC491	PROTAC降解剂	CDK12/13	临床前	临床验证尚需开展，长期毒理学数据待补充	[6]
DN1679	PROTAC降解剂	CDK12/13	临床前	尚未进入临床	[40]
BSJ-4-116	PROTAC降解剂	CDK12	临床前	肝微粒体代谢稳定性差，长期暴露诱导获得性降解耐药，可克服CDK12 C1039F突变耐药	[46]
YJ1206	PROTAC降解剂	CDK12/13	临床Ⅰ期（NCT06600789）	联合AKT抑制剂时可诱导合成致死，但单药数据仍在积累	[42]
PP-C8	分子胶降解剂	CDK12	临床前	DC_{50}值相对较高，与PARPi联用的体内数据有限	[47]

CDK：细胞周期依赖性激酶，Cyclin-Dependent Kinase；Cys：半胱氨酸，Cysteine；SAR：构效关系，Structure-Activity Relationship；PROTAC：蛋白降解靶向嵌合体，Proteolysis-Targeting Chimera；Cyclin K：细胞周期蛋白；PDX：患者来源肿瘤异种移植，Patient-Derived Tumor Xenograft；TNBC：三阴性乳腺癌，Triple-Negative Breast Cancer；AML：急性髓系白血病，Acute Myeloid Leukemia；PARPi：聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂，Poly(ADP-Ribose) Polymerase inhibitor；AKT：蛋白激酶B，Protein Kinase B；DC_{50}：PROTAC降解剂诱导靶蛋白降解达到50%最大降解水平时的浓度。

6 未来研究展望

未来开展CDK13基础研究以及应用研究需要全方位、多层次进行。由于CDK13有许多尚不清楚的功能结构域，所以不应再单纯将其视为CDK12姊妹体，而应以一个新的独立蛋白来对待[8]。鉴于CDK13几乎在所有人体细胞和组织中都有表达，在转录组、蛋白质组以及磷酸化修饰组等多种高通量测序方法基础上，可以分析不同细胞和组织中差异性CDK13调控网络，发现其未知机理以及潜在特异性上下游生物标志物[25]。近年来，CDK13在天然免疫方面发挥非传统作用日益明朗，进一步明确类似CDK13-cGAS-STING通路以及其他信号通路，有利于开发靶向CDK12/13的药物与免疫检查点阻断相结合的联合治疗策略[5]。由于不同的人群以及不同的组织中CDK13的表达量以及对药物敏感程度差异较大，因此需要改进药物使其更加有效，比如开发高选择性的小分子抑制剂或者基于PROTAC、分子胶的方法开发的选择性降解CDK13的化合物，减少由于同时抑制CDK12等原因造成的毒副作用，从而达到更好的治疗效果并加快进入临床试验的速度[35,40]。此外，还应该加强对CDK13在一些少见遗传疾病中作用

的研究。近年来，临床遗传学研究已经明确界定CDK13相关的发育缺陷，如智力低下、先天性心脏病、特异性颅面部畸形等，自限性青春期延迟中也发现CDK13剪接调控失常[32-33]，对相关罕见病的精准诊疗提供了新的治疗靶点，也引人思考未来是否将CDK13加入到产前分子筛查中，从而对严重的结构性畸形做到早发现、早干预。

参考文献

[1] 李雪华, 孙继红, 孙建国. 细胞周期蛋白依赖性激酶家族的研究进展[J]. 药学进展, 2025, 49(1): 60-68.

[2] PELLARIN I, DALL'ACQUA A, FAVERO A, et al. Cyclin-dependent protein kinases and cell cycle regulation in biology and disease[J]. Signal Transduct Target Ther, 2025, 10 (1): 11.

[3] LIANG K, GAO X, GILMORE J M, et al. Characterization of human cyclin-dependent kinase 12 (CDK12) and CDK13 complexes in C-terminal domain phosphorylation, gene transcription, and RNA processing[J]. Mol Cell Biol, 2015, 35(6): 928-938.

[4] CURTI L, ROHBAN S, BIANCHI N, et al. CDK12 controls transcription at damaged genes and prevents MYC-induced transcription-replication conflicts[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 7100.

[5] BAO Y, CHANG Y, TIEN J C Y, et al. CDK12/13 inactivation triggers STING-mediated antitumor immunity in preclinical models[J]. J Clin Invest, 2025, 135(18): e193745.

[6] ZHOU L, ZHOU K, CHANG Y, et al. Discovery of ZLC491 as a potent, selective, and orally bioavailable CDK12/13 PROTAC degrader[J]. J Med Chem, 2024, 67 (20): 18247-18264.

[7] NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (US), NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. CDK13 cyclin dependent kinase 13 [Homo sapiens (human)] [EB/OL]. [2026-05-19]. https://www. ncbi. nlm. nih. gov/gene/8621.

[8] PITOLLI C, MARINI A, SETTE C, et al. Physiological and pathological roles of the transcriptional kinases CDK12 and CDK13 in the central nervous system[J]. Cell Death Differ, 2025, 32(3): 371-381.

[9] GREIFENBERG A K, HÖNIG D, PILAROVA K, et al. Structural and functional analysis of the Cdk13/cyclin K complex[J]. Cell Rep, 2016, 14(2): 320-331.

[10] 陈凯星, 武洲英, 俞兰. 人类恶性肿瘤靶向治疗的新希望—CDK12/CDK13[J]. 肿瘤防治研究, 2024, 51(5): 386-391.

[11] FAN Z, DEVLIN J R, HOGG S J, et al. CDK13 cooperates with CDK12 to control global RNA polymerase Ⅱ processivity[J]. Sci Adv, 2020, 6(18): eaaz5041.

[12] CHEN W, CHU J, MIAO Y, et al. MOF-mediated acetylation of CDK9 promotes global transcription by modulating P-TEFb complex formation[J]. FEBS J, 2024, 291(21): 4796-4812.

[13] WATLINGTON W, DAYANIDHI D L, ZOKAASADI M, et al. Inhibition of transcriptional cyclin-dependent kinases, CDK12/13, as a treatment for colorectal cancer with CDK12 upregulation[J]. J Clin Oncol, 2025, 43: e15722.

[14] PITOLLI C, MARINI A, GUERRA M, et al. MYC upregulation confers vulnerability to dual inhibition of CDK12 and CDK13 in high-risk Group 3 medulloblastoma [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2023, 42(1): 214.

[15] PANZERI V, PIERACCIOLI M, CESARI E, et al. CDK12/13 promote splicing of proximal introns by enhancing the interaction between RNA polymerase II and the splicing factor SF3B1[J]. Nucleic Acids Res, 2023, 51(11): 5512-5526.

[16] INSCO M L, ABRAHAM B J, DUBBURY S J, et al. Oncogenic CDK13 mutations impede nuclear RNA surveillance [J]. Science, 2023, 380(6642): eabn7625.

[17] PATRO A K, PANIGRAHI G K, MAJUMDER S, et al. Nonsense-mediated mRNA decay: Physiological significance, mechanistic insights and future implications[J]. Pathol Res Pract, 2024, 264: 155677.

[18] PARK E, XING Y. Origins and implications of intron retention quantitative trait loci in human tissues[J]. Am J Hum Genet, 2025, 112(12): 2995-3009.

[19] BASKARAPANTULA S S, KUMAR V S, CHANGDAR P, et al. The 4E-BPs as translational regulators in neurological disorders: Molecular mechanisms and therapeutic potential [J]. Mol Neurobiol, 2025, 63(1): 165.

[20] WU C, XIE T, GUO Y, et al. CDK13 phosphorylates the translation machinery and promotes tumorigenic protein synthesis[J]. Oncogene, 2023, 42(16): 1321-1330.

[21] SHUVALOVA E, AL SHEIKH W, SHUVALOV A, et al. Eukaryotic translation initiation factor 4F: Functional properties and physiological role[J]. Nucleic Acids Res, 2025, 53(22): gkaf1351.

[22] HE L, CHO S, BLENIS J. mTORC1, the maestro of cell metabolism and growth[J]. Genes Dev, 2025, 39(1-2): 109-131.

[23] ANG H X, SUTIMAN N, DENG X L, et al. Cooperative regulation of coupled oncoprotein synthesis and stability in triple-negative breast cancer by EGFR and CDK12/13[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2023, 120(38): e2221448120.

[24] CHEN J, LIU H, ZHANG Y, et al. CDK13 drives clear cell renal carcinoma through METTL16-mediated m6A modification of ACLY mRNA[J]. Exp Mol Med, 2026, 58(2): 472-486.

[25] SHI Z, CAO X, MA Y, et al. RNA methyltransferase

METTL16: From molecular mechanisms to therapeutic prospects in cancers[J]. Cancer Lett, 2025, 624: 217698.

[26] YANG C, ZHENG X, SUN H, et al. Phosphorylation of RBM39 by CDK13 stabilizes RAD50 mRNA to drive cisplatin resistance in endometrial cancer[J]. J Biol Chem, 2026, 302(6): 111447.

[27] WU Z, WANG M, LI F, et al. CDK13-mediated cell cycle disorder promotes tumorigenesis of high HMGA2 expression gastric cancer[J]. Front Mol Biosci, 2021, 8: 707295.

[28] ZHU T, LI Q, ZHANG Z, et al. ARID1A loss promotes RNA editing of CDK13 in an ADAR1-dependent manner [J]. BMC Biol, 2024, 22(1): 132.

[29] DECOUT A, KATZ J D, VENKATRAMAN S, et al. The cGAS-STING pathway as a therapeutic target in inflammatory diseases[J]. Nat Rev Immunol, 2021, 21(9): 548-569.

[30] DE VISSER K E, JOYCE J A. The evolving tumor microenvironment: From cancer initiation to metastatic outgrowth [J]. Cancer Cell, 2023, 41(3): 374-403.

[31] ZHANG G, LAN B, ZHANG X, et al. AR-A014418 regulates intronic polyadenylation and transcription of PD-L1 through inhibiting CDK12 and CDK13 in tumor cells[J]. J Immunother Cancer, 2023, 11(5): e006483.

[32] WOJCIECHOWSKA K, KWASNY M, PIETRZYK A, et al. Deciphering congenital heart defects, facial dysmorphism and intellectual developmental disorder (CHDFIDD) associated with constitutional CDK13 pathogenic variants - case report and literature review[J]. Ann Agric Environ Med, 2024, 31(1): 147-150.

[33] REZENDE R C, HE W, KAISINGER L R, et al. Deleterious variants in intolerant genes reveal new candidates for self-limited delayed puberty[J]. Eur J Endocrinol, 2025, 192 (4): 481-490.

[34] ZHANG T, KWIATKOWSKI N, OLSON C M, et al. Covalent targeting of remote cysteine residues to develop CDK12 and CDK13 inhibitors[J]. Nat Chem Biol, 2016, 12 (10): 876-884.

[35] YANG J, CHANG Y, ZHOU K, et al. Discovery of YJZ5118: A potent and highly selective irreversible CDK12/13 inhibitor with synergistic effects in combination with Akt inhibition[J]. J Med Chem, 2025, 68(6): 6718-6734.

[36] XIA M, LI Z, JIANG H, et al. Discovery of novel imidazo [1, 2-b]pyridazine derivatives as potent covalent inhibitors of CDK12/13[J]. Eur J Med Chem, 2025, 288: 117378.

[37] SCHMITZ M, KALTHEUNER I H, ANAND K, et al. The reversible inhibitor SR-4835 binds Cdk12/cyclin K in a noncanonical G-loop conformation[J]. J Biol Chem, 2024, 300(1): 105501.

[38] PANDURANGAN T, ZELEKE S T, IERMOLAIEVA A, et al. Structure-activity and structure-degradation relationship studies of 2-amino-6-(benzimidazol-2-ylmethyl)-N9-heteroarylpurines as potent and selective CDK12/13 inhibitors and cyclin K degraders[J]. J Med Chem, 2026, 69(3): 2287-2309.

[39] YANG J, CHANG Y, TIEN J C, et al. Discovery of a highly potent and selective dual PROTAC degrader of CDK12 and CDK13[J]. J Med Chem, 2022, 65(16): 11066-11083.

[40] CHEN D, HU J, YU Y, et al. Discovery of DN1679 as a potent, orally bioavailable, and highly selective CDK12/13 dual degrader for the treatment of triple-negative breast cancer[J]. J Med Chem, 2026, 69(2): 1033-1048.

[41] KHAMIDULLINA A I, ABRAMENKO Y E, BRUTER A V, et al. Key proteins of replication stress response and cell cycle control as cancer therapy targets[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(2): 1263.

[42] CHANG Y, WANG X, YANG J, et al. Development of an orally bioavailable CDK12/13 degrader and induction of synthetic lethality with AKT pathway inhibition[J]. Cell Rep Med, 2024, 5(10): 101752.

[43] JIANG B, JIANG J, KALTHEUNER I H, et al. Structure-activity relationship study of THZ531 derivatives enables the discovery of BSJ-01-175 as a dual CDK12/13 covalent inhibitor with efficacy in Ewing sarcoma[J]. Eur J Med Chem, 2021, 221: 113481.

[44] LU H, SUN D, WANG Z, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of novel orally available covalent CDK12/13 dual inhibitors for the treatment of tumors[J]. J Med Chem, 2025, 68(4): 4148-4167.

[45] KAWAHARA S, TAKI M, HAMANISHI J, et al. A novel CDK12 inhibitor induces homologous recombination deficiency to enhance PARP inhibitor efficacy in uterine serous carcinoma[J]. Mol Cancer Ther, 2026.

[46] JIANG B, GAO Y, CHE J, et al. Discovery and resistance mechanism of a selective CDK12 degrader[J]. Nat Chem Biol, 2021, 17(6): 675-683.

[47] NIU T, LI K, JIANG L, et al. Noncovalent CDK12/13 dual inhibitors-based PROTACs degrade CDK12-Cyclin K complex and induce synthetic lethality with PARP inhibitor[J]. Eur J Med Chem, 2022, 228: 114012.