科学通报 2024 年 第 69 卷 第 20 期: 2883 ~ 2897
中山大学建校100周年暨材料科学与工程学院创建10周年专辑 评 述
《中国科学》杂志社 SCIENCE CHINA PRESS

聚合物材料抑制由胞外核酸引起的炎症和肿瘤转移

杜逸博, 朱晨旭, 陈永明*

中山大学材料科学与工程学院, 高分子复合材料与功能材料教育部重点实验室, 广州 510006
* 联系人, E-mail: chenym35@mail.sysu.edu.cn

2023-11-20 收稿, 2024-02-27 修回, 2024-03-01 接受, 2024-03-04 网络版发表
国家自然科学基金(21875290)资助

摘要 细胞死亡所释放的游离核酸引发了免疫细胞的异常激活, 这一现象使机体组织受损, 引发慢性或急性炎症反应, 导致多种疾病, 从而威胁生命. 近几年, 研究人员开始探索利用表面具有丰富功能化官能团聚合物材料与游离核酸相互作用, 以抑制炎症反应、促进伤口愈合以及阻止肿瘤转移. 本文概述了采用不同类型的功能化聚合物在抗炎和抗肿瘤等领域的研究进展. 通过调控聚合物的表面官能团, 精确地控制聚合物与核酸之间的相互作用, 使其能够有效地捕获和降解游离核酸. 例如: 功能化树枝状聚合物、功能化聚合物纳米颗粒等材料有效抑制类风湿性关节炎和银屑病等自身免疫疾病; 利用核酸清除功能化聚合物水凝胶有效促进糖尿病并发症中的伤口修复; 设计合成具有良好生物安全性的功能化聚氨基酸材料破坏中性粒细胞胞外陷阱, 有效抑制肿瘤转移. 在此基础上, 具有催化核酸水解功能的聚合物模拟酶可以更高效地降解游离核酸, 抑制炎症反应. 总的来说, 利用功能化聚合物与游离核酸相互作用的策略, 为多种疾病提供了新的治疗方案. 未来的研究可以进一步调控聚合物的结构, 为更多相关疾病的治疗提供新的思路和方法.

关键词 功能化聚合物, 游离核酸, 自身免疫疾病, 癌症转移

游离核酸(cell free nucleic acid, cfNA)是指游离在机体细胞外的核酸片段, 包括内源性由细胞产生的核酸片段和外源性由微生物产生的核酸片段. 内源性的游离核酸主要包括由细胞死亡释放的核酸以及由中性粒细胞释放的胞外诱捕网[1~5]. 一般情况下, 游离核酸可被核酸酶降解成小分子片段后代谢清除. 但是, 某些情况下核酸酶缺失, 人体内特征序列的游离核酸与自身抗体或某些蛋白(高迁移率蛋白HMGB1、抗菌肽LL-37)形成免疫复合物后, 可被宿主的模式识别受体识别, 产生异常增高的炎症因子, 导致某些疾病的产生. 例如, 在血液中循环的游离核酸与细胞内吞小体表面的Toll样受体9(Toll-like receptor 9, TLR9)结合, 导致I型干扰素、白细胞介素、肿瘤坏死因子等炎症因子的表达, 引起自身免疫疾病[6,7].

除细胞死亡释放出的游离核酸外, 中性粒细胞释放的胞外诱捕网也是游离核酸的重要组成部分. 当病原体入侵人体后, 中性粒细胞会释放出一种由DNA和颗粒蛋白组成的网状物, 称为中性粒细胞胞外陷阱(neutrophil extracellular traps, NETs), 用于捕获体内微生物及病原体[8~10]. 但最近的研究表明, 这一类在体内循环的核酸-蛋白复合物与癌症的转移密切相关[11~13]. NETs中的DNA成分是癌细胞表面跨膜蛋白CCDC25的受体, 相互作用后可以诱导肿瘤细胞的骨架变形和定向迁移[14], 乳腺癌和结肠癌转移患者的肝脏和肺部均有过量的NETs积累. 综上, 游离核酸累积对多种疾病均有显著影响, 游离核酸的清除在抗炎症、抗肿瘤转移等领域有着潜在的应用价值(图1), 这引起了相关研究人员的广泛关注.

引用格式: 杜逸博, 朱晨旭, 陈永明. 聚合物材料抑制由胞外核酸引起的炎症和肿瘤转移. 科学通报, 2024, 69: 2883–2897
Du Y B, Zhu C X, Chen Y M. Polymers inhibit inflammation and tumor metastasis caused by extracellular nucleic acids (in Chinese). Chin Sci Bull, 2024, 69: 2883–2897, doi: 10.1360/TB-2023-1193

© 2024《中国科学》杂志社

已有研究利用有丰富阳离子的聚合物材料PAMAM-G3清除体内游离核酸，抑制红斑狼疮模型小鼠皮肤损伤的进程[15]. 结果显示，经PAMAM-G3治疗后的小鼠皮肤损伤恢复良好，显著优于空白对照组. 另外，Jackman等人[16]基于聚(苯乙烯-alt-马来酸酐)与支化形聚乙烯亚胺制备得到一种阳离子纳米纤维，并将其用于清除细胞外游离核酸，在糖尿病模型鼠中显著增强了创面愈合速度. 这些研究进一步印证了游离核酸与炎症疾病的相关性以及清除游离核酸对疾病治疗的积极作用. 基于此, 本文系统地探究了通过设计合成功能化聚合物材料清除游离核酸实现多种相关疾病治疗的原理和方法.

1 核酸清除功能化聚合物治疗类风湿性关节炎

核酸清除功能化聚合物是一种在生理条件下可电离带有正电荷的聚合物分子，其表面正电荷可以与核酸中带负电的磷酸基团发生静电相互作用并形成聚合物-核酸复合物. 本课题组[17~20]利用不同结构的功能化聚合物清除体内游离核酸，达到治疗类风湿性关节炎的目的.

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以慢性滑膜炎和炎症细胞浸润为特征的自身免疫性疾病[21], 由于自身免疫系统的非正常激活, 各类细胞因子会持续侵蚀骨关节和关节软骨. 患者会出现关节红肿、化膜细胞增生、软骨破坏及骨骼损伤等症状，晚期则会出现心、肺等全身系统性疾病. 目前临床上最常用治疗RA的药物包括非甾体类抗炎镇痛药(nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs)和糖皮质激素类药物(glucocorticoids, GCs)等. 其中, NSAIDs(如阿司匹林、布洛芬、萘普生和塞来昔布)虽然可以通过抑制环氧酶迅速减轻疼痛和炎症，但无法阻止关节损伤和各种药物所带来的副作用(消化道出血、肾功能障碍和心血管疾病风险), 因此NSAIDs不再被认为是最优的RA治疗方法. GCs(包括泼尼松龙、地塞米松和布地奈德)均具有强大的抗炎能力，通过抑制磷脂的释放从而降低关节处炎症反应，被广泛应用于早期类风湿性关节炎的治疗，而与剂量相关的免疫抑制、骨质疏松、药物引起的心血管疾病、高血糖、高血脂和高血压等副作用在长期治疗中不容忽视. 虽然常规药物有一定的治疗效果, 但是, 药物的长期使用以及剂量的增加可能导致危及生命的副作用. 这些不良反应主要是由于它们在非靶器官/组织/细胞/亚细胞域的系统分布和积累.

最近的研究发现游离DNA(cell-free DNA, cfDNA)与RA的病程发展密切相关. 临床研究数据显示，RA病人的血液中存在异常高浓度的cfDNA，而关节积液中的cfDNA浓度比血液中的高上千倍，这使得cfDNA成为了类风湿性关节炎疾病诊断中的生物标志物[22]. cfDNA会通过多种方式诱发免疫反应，如cfDNA可以与自身抗DNA抗体以及其他蛋白或多肽(如高迁移率族蛋白B1和抗菌肽等)形成免疫复合物，进入免疫细胞并激活Toll样受体(TLR)分泌促炎因子，引起组织的炎

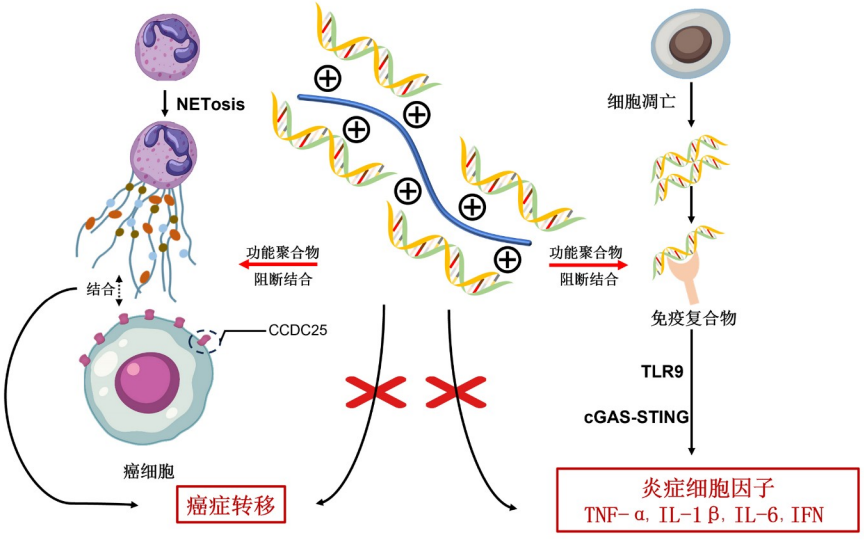


图 1 功能化聚合物阻断核酸与蛋白受体的结合, 抑制炎症疾病和肿瘤转移
Figure 1 Functional polymers block the binding of nucleic acids to protein receptors, inhibiting inflammatory diseases and tumor metastasis

症反应[7,21]. 多个研究都显示了cfDNA与RA的发病联系密切, 如RA病人关节积液中存在的高频CpG特异性序列cfDNA片段具有很强的致炎性, 甚至可以诱导小鼠产生关节炎症状[23]; 核酸酶敲除小鼠体内存在的过多DNA促使促炎因子增加而进一步导致关节肿胀和骨头破坏[24]. 因此, 游离核酸清除可以有效控制类风湿性关节炎疾病进程.

1.1 功能化树枝状聚合物治疗类风湿性关节炎

治疗类风湿性关节炎的游离核酸清除剂, 需满足以下条件: 第一, 分子"清道夫"必须尽可能与核酸紧密结合, 防止被TLR识别; 第二, 作为治疗慢性疾病RA的药物, 其必须拥有良好的生物相容性以满足长期治疗的需要; 第三, 为了满足治疗的需要, 聚合物本身需要具备特定的生物分布以及药代动力学特征. 基于以上需求, 设计并合成了一系列树突化聚合物, 并通过精细的分子结构调控平衡其毒性、核酸结合能力和生物体内分布, 实现了在低毒性下最大的治疗效果[17]. 如图2所示, 设计制备了具有核酸清除功能的树枝状聚合物(cDenpol). 其主链采用聚己内酯(polycaprolactone, PCL)作为可降解的骨架以降低整体毒性, 侧链为生理条件下可电离产生正电荷的聚乙二胺树枝状聚合物, 侧链长度通过可控聚合精确调节, 电荷密度则可通过接枝代数控制. 研究发现, 具有更长主链和更多接枝代数的树枝状聚合物可以更好地靶向到RA大鼠的关节部位. 经过树枝状聚合物治疗后, RA大鼠症状有明显改善, 其四肢肿胀程度、膝关节滑膜增生和炎症浸润的情况明显优于对照组.

1.2 功能化聚合物纳米颗粒治疗类风湿性关节炎

可溶性聚合物虽然可以有效抑制RA的疾病进展, 但其在患病部位的滞留时间较短, 无法做到长效治疗. 为此, 研究人员设计制备了由聚乳酸-羟基乙酸(poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA)和聚甲基丙烯酸二甲氨基乙酯(poly(dimethylamino)ethyl methacrylate, PDMA)二嵌段共聚物自组装形成的功能化聚合物纳米颗粒, 其可以更有效地被动靶向到炎症部位, 并且能够长时间滞留[19]. 其中, PLGA为常用的、具有较好生物相容性的材料, 作为疏水段组成纳米颗粒的核; PDMA段作为亲水段在纳米颗粒的表面, 提供了与核酸充分接触的条件, 叔胺基团则起到与游离核酸紧密结合的功能(图3). 与可溶性聚合物相比, 纳米颗粒在较低浓度下仍然具有很强的核酸结合能力(图3(b)). 动物实验的结果表明, 纳米颗粒的表现始终优于可溶性对照组, 由于其在血液中循环时间较长, RA大鼠体内游离核酸水平显著下降.

由于聚合物纳米颗粒表面的电荷密度与其DNA结合能力正相关, 因此采用降低表面电荷密度的方式减少毒性会大大影响其作用效果. 进一步, 通过将PLGA-PDMA和PLGA-聚乙二醇(PEG)两种嵌段聚合物共组装, 在表面的PDMA层掺入一定比例的PEG, 降低了纳米颗粒表面的电荷密度, 显著降低了毒性[18]. 虽然对其与核酸的结合能力有一定的减弱, 但由于PEG的引入, 提高了纳米颗粒在RA大鼠关节内部的滞留时间, 仍保留了相同的治疗效果.

1.3 功能化聚合物纳米颗粒药物载体治疗类风湿性关节炎

目前, 针对类风湿性关节炎的临床治疗主要侧重于缓解其症状的抗炎药物. 其中, 甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)是已经使用超过50年的一线临床药物. 然而, 甲氨蝶呤的长期使用会导致贫血、免疫系统受损等副作用[25,26], 存在致癌的潜在风险[27]. 而且, 病人在长期治疗的过程中会产生耐药性[28], 长期治疗的效果较差. 因此, 将甲氨蝶呤通过亲疏水相互作用负载在具有核酸清除功能的聚合物纳米颗粒中, 避免其暴露在血液中, 到达关节部位后再释放, 起到精确、高效给药的效果. 同时, 作为载体的纳米颗粒也可作为游离核酸清除剂, 起到协同治疗的效果[20].

我们合成了一段可以被炎症关节腔中富集的基质金属蛋白酶降解的多肽序列"PVGLIG", 将其作为PLGA-*b*-PDMA二嵌段聚合物和PEG的连接点, 获得了一个PLGA-*b*-PDMA-pp-PEG三嵌段共聚物, 并自组装形成纳米颗粒(cNP-pp-PEG)(图4)[20]. 在自组装过程中, 通过疏水相互作用将水溶性差的甲氨蝶呤加载到纳米颗粒的核, 得到负载甲氨蝶呤的聚合物纳米颗粒(MTX@cNP-pp-PEG). 进入体内后, 纳米颗粒最外层的PEG显示中性, 避免纳米颗粒被网状内皮系统摄取. 到达炎症关节处时, 受基质金属蛋白酶(MMP2)的剪切作用, PEG层脱落, PLGA-PDMA纳米颗粒暴露在外, PDMA层在生理条件下可以清除炎症区域的游离核酸. 同时, 由于表面的正电荷作用, 可以加速巨噬细胞对于纳米颗粒的摄取, 通过内吞作用释放出甲氨蝶呤. 甲氨蝶呤与纳米颗粒在不同抗炎机制中起到了互补作用:

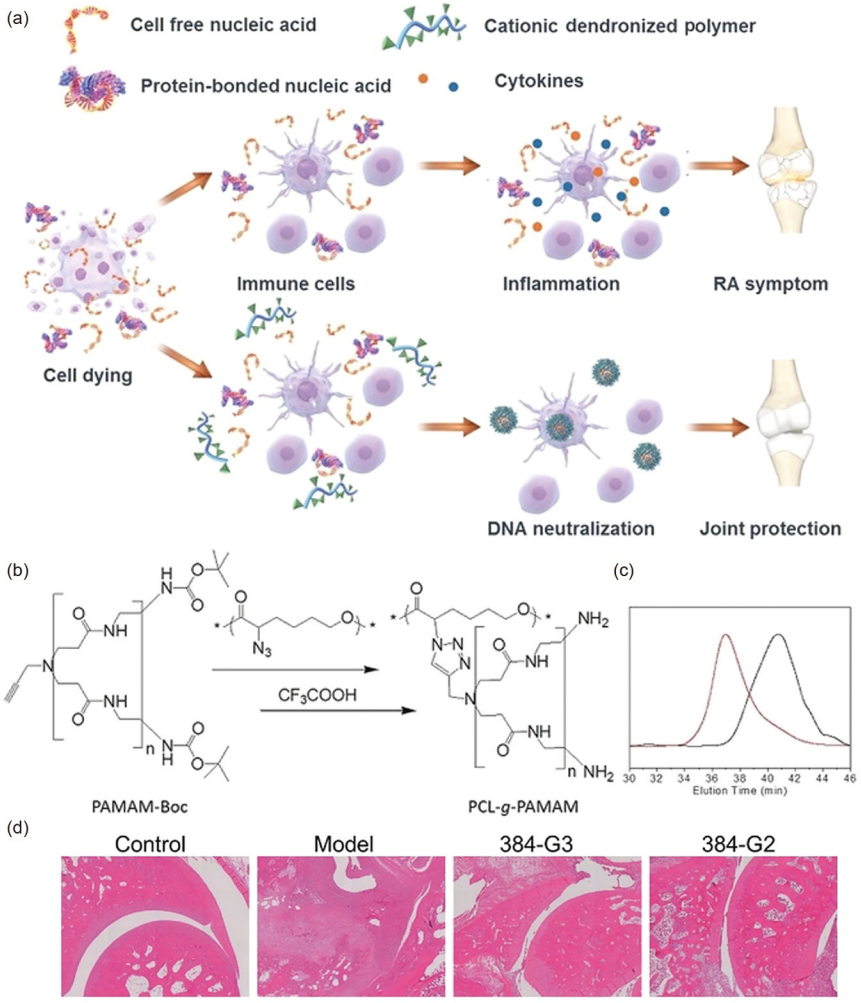


图 2 功能化树枝状聚合物清除cfDNA和抗炎症的机制[17]. (a) 垂死细胞释放的cfDNA诱导免疫活化和关节炎症(上图); cDenpol与致病cfDNA结合, 抑制免疫细胞激活同时保护关节(下图). (b) PCL-*g*-PAMAM的合成路线. (c) 71-G1在pH 7.4, 37℃的PBS溶液中存放24 h前(红色)和后(黑色)的凝胶渗透色谱. (d) 对照组、关节炎模型组和384-G3、384-G2两治疗组的大鼠右后肢踝关节H&E染色图

Figure 2 Mechanisms of functional dendrimers in clearing cfDNA and anti-inflammation[17]. (a) The cfDNAs released from the dying cell induce the immune cell activation and joint inflammation (upper panel). cDenpols bind to the pathogenetic cfDNA, inhibit the activation of immune cells, and lead to joint protection (lower panel). (b) Synthesis of PCL-*g*-PAMAM. (c) Gel permeation chromatography (GPC) traces of 71-G1 Denpol before (red) and after (black) storage in the pH 7.4, 37℃, PBS for 24 h. (d) H&E staining images of the ankle joints of right hindpaws of the control, CIA model, and 384-G3- and 384-G2-treated groups

一方面, 游离核酸作为一种内源性的抗原, 是RA的诱因, 而纳米颗粒用于游离核酸的清除; 另一方面, 关节内巨噬细胞的过度活化进一步促进了关节炎的发展, 而甲氨蝶呤可以有效抑制其活化. 而其外部的PEG显著提高了纳米颗粒的循环时间并同时降低了甲氨蝶呤的毒性. 动物实验结果表明, 与单独的甲氨蝶呤治疗相比, 负载了甲氨蝶呤的核酸清除功能化聚合物纳米颗粒可以有效保护大鼠的软骨和骨. 二者的协同治疗也可显著减少给药频率, 有效抑制类风湿性关节炎大鼠的四肢肿胀.

2 核酸清除功能化聚合物治疗银屑病

银屑病也是一种自身免疫疾病, 影响全球2%~3%的人口[29,30]. 常见形态为皮肤上覆盖白色或银色鳞片状斑块[31,32], 具有表皮增生、真皮血管生成和真皮白细胞浸润等特征[33,34]. 传统的银屑病治疗手段取决于其严重程度, 对于轻症患者, 通常采用患处涂抹糖皮质激素或维他命D派生物, 但只对轻症有轻微作用, 而且还会带来刺激皮肤等不良反应[35]. 对于重症患者, 通常采用TNF-α或IL-17抑制剂等生物制剂进行系统性治疗[36,37], 但此种治疗方式有很高的感染或患癌风险[38].

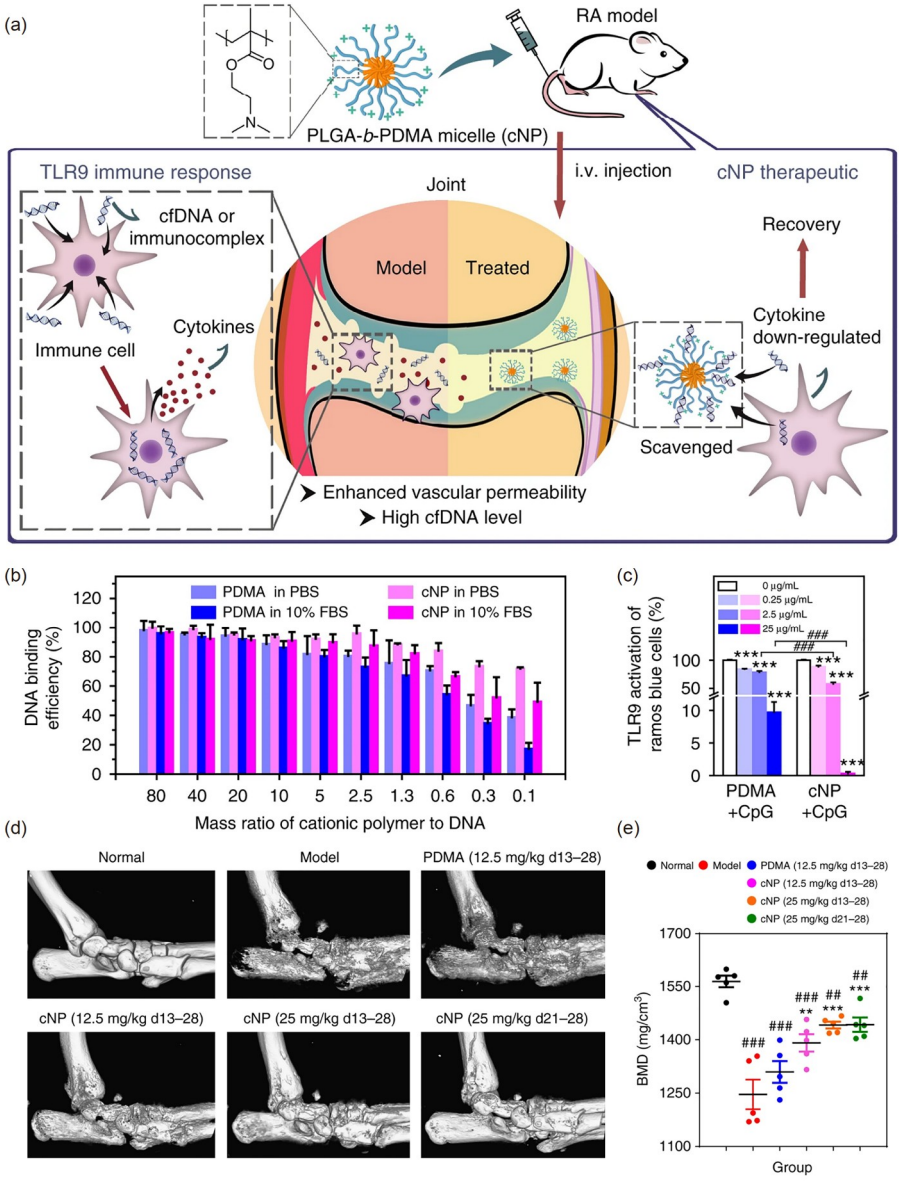


图 3 功能化聚合物纳米颗粒具有很高的DNA结合能力并有效抑制TLR9的激活[19]. (a) 利用纳米颗粒治疗RA的机制. (b) 37℃下纳米颗粒和均聚物在PBS和10% FBS中结合DNA的效率. (c) 使用QUANTI-Blue™检测Ramos Blue™细胞中TLR激活的抑制作用. (d) 不同组RA大鼠踝关节代表性Micro-CT图像. (e) 大鼠踝关节骨密度分析

Figure 3 The functional polymer shows high DNA-binding ability and efficient inhibition of TLR9 activation[19]. (a) Mechanism of using nanoparticles to scavenge cfDNA to inhibit inflammatory responses for treating rheumatoid arthritis. (b) DNA-binding efficiency of nanoparticles and homopolymers in PBS and 10% FBS at 37°C. (c) Inhibition of TLR activation in Ramos Blue™ cells using the QUANTI-Blue™ assay. (d) Representative Micro-CT images of ankle joints in different groups of RA rats. (e) Analysis of bone mineral density (BMD) of the rat ankle joints

因此, 必须寻找新的治疗方案.

银屑病的发病机理较复杂，目前已确定的是游离核酸在其发病进程中有着重要作用. 临床数据显示银屑病人体内游离核酸含量显著提高[39]，患者的真皮层中存在大量的抗菌肽LL37，LL37与游离核酸形成免疫复合物后可打破人体对于游离核酸的免疫耐受，使其变为自身抗原进入浆细胞样树突状细胞并激活TLR9产生大量促炎因子，活化T细胞[7,40]. 针对此发病机理，提出了靶向游离核酸的治疗银屑病新策略[41,42].

2.1 功能化聚合物纳米颗粒治疗银屑病

具有核酸清除功能的聚合物可以在银屑病病程中

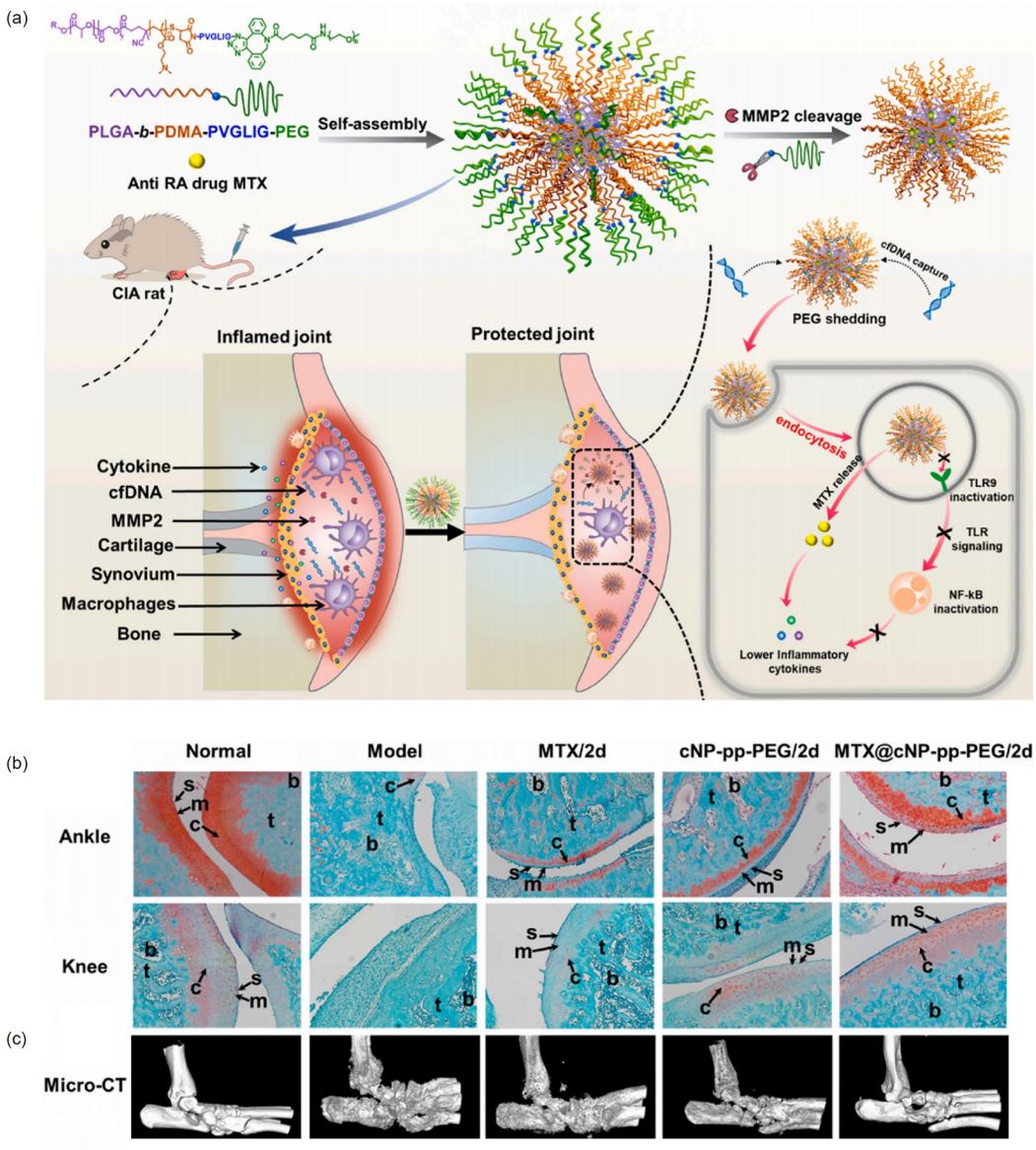


图 4 负载甲氨蝶呤的聚合物纳米颗粒(MTX@cNP-pp-PEG)用于RA靶向治疗的示意图[20]. (a) MTX与PLGA-*b*-PDMA-pp-PEG共组装形成MMP2响应MTX@cNP-pp-PEG. (b) 大鼠踝关节和膝关节软骨侵蚀的番红-O染色(×200). s, 浅层; m, 中区; c, 软骨细胞; b, 骨髓; t, 骨小梁. (c) 不同组关节炎大鼠踝关节代表性Micro-CT图像

Figure 4 Schematic illustration of MTX@cNP-pp-PEG for targeted RA treatment[20]. (a) MTX was co-assembled with PLGA-*b*-PDMA-pp-PEG to form MMP2-responsive MTX@cNP-pp-PEG. (b) Safranin-O staining of ankle and knee joints for cartilage erosion (×200). s, superficial zone; m, mid zone; c, chondrocytes; b, bone marrow; t, bone trabeculae. (c) Representative Micro-CT images of ankle joints in different groups of arthritis rats

有效破坏cfDNA-LL37免疫复合物, 抑制pDC和原代表皮细胞激活, 从而达到抑制炎症反应的效果. 因此, 使用PLGA-PDMA二嵌段聚合物自组装形成具有核酸清除功能的纳米颗粒(cationic nanoparticles, cNP), 通过外用涂抹的方式来治疗银屑病(图5)[41]. 这避免了药物直接进入血液循环, 减弱毒性的同时还可以延长药物在患处的滞留时间. 在对IMQ诱导的银屑病小鼠使用聚合物纳米颗粒治疗过程中发现, 涂抹cNP可以有效缓解其银屑病症状. 进一步推广到与人类更相近的非人类灵长类动物食蟹猴的银屑病模型治疗上, 发现cNP涂抹后可以恢复其皮肤状态, 并且没有产生体内毒性.

2.2 纳米颗粒治疗银屑病最适粒径的探究

纳米颗粒对于皮肤的渗透能力与其颗粒大小息息

相关. 较小粒径的纳米粒子渗透效果较好, 渗透进入的皮肤深度较深[43~45]. 但小粒径的纳米粒子在渗透程度增加的同时, 也增加了其进入全身循环的风险[46]. 对于银屑病治疗, 我们希望纳米粒子能够渗透进入真皮层, 同时又不希望其被摄取进入全身血液循环.

为了探究纳米颗粒粒径与银屑病治疗效果之间的关系, 找出最适粒径, 制备了一系列不同粒径大小的二氧化硅颗粒, 并在其表面接枝PDMA聚合物提供核酸吸附能力[42]. 二氧化硅颗粒具有低毒、稳定、生物安全性可靠、能够在生物体内长循环等特点, 是一种常用的生物医用材料. 比起自组装形成的PLGA-PDMA嵌段聚合物纳米颗粒, SiO_2颗粒的尺寸更精确可控, 有利于单变量研究. 研究发现, PDMA的接枝不会显著增加纳米颗粒的直径, 其粒径大小只取决于二氧化硅核的大小. 200~3000 nm的纳米颗粒均不进入体内循环, 具有良好的安全性; 但微米级的SiO_2纳米颗粒只停留

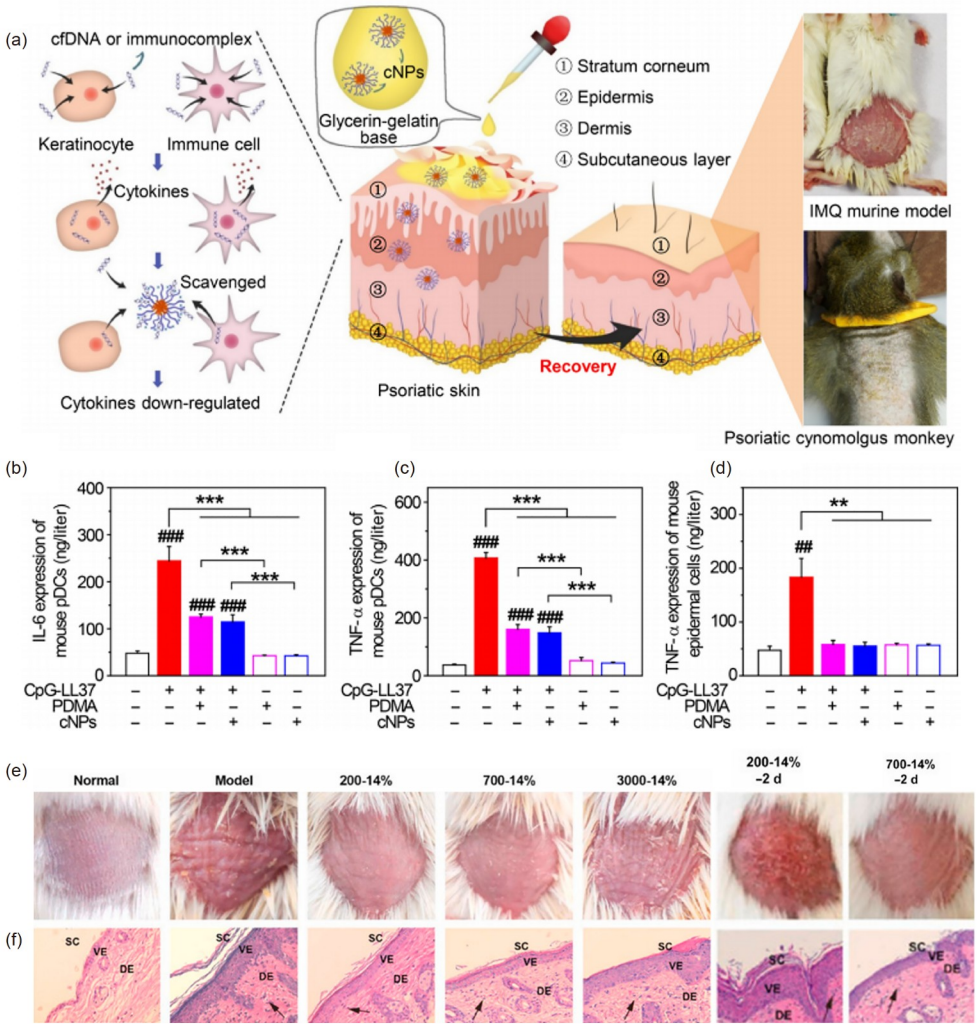


图 5 聚合物纳米颗粒可有效缓解皮肤炎症反应治疗银屑病[42]. (a) 纳米颗粒局部清除游离核酸和抑制炎症治疗银屑病的机制. 可溶性聚合物和纳米颗粒下调CpG-LL37免疫复合物诱导小鼠pDCs中IL-6 (b)和TNF-α (c)的水平. (d) 可溶性聚合物和纳米颗粒抑制原代表皮细胞中TNF-α的表达[41]. (e) 二氧化硅接枝PDMA纳米颗粒治疗后皮肤表面形态学的代表性照片. (f) 皮肤切片H&E染色(SC, 角质层; VE, 表皮; DE, 真皮), 模型组大鼠真皮可见大量白细胞浸润(箭头)(×400)

Figure 5 Polymer nanoparticles can effectively relieve skin inflammation in the treatment of psoriasis[42]. (a) Mechanism of topical therapy by nanoparticles for cfDNA scavenging and inflammatory inhibition to treat psoriasis. Soluble polymers and nanoparticles down-regulated IL-6 (b) and TNF-α (c) induced by the CpG-LL37 complex in mouse pDCs. (d) Soluble polymers and nanoparticles inhibited TNF-α expression in primary epidermal cells[41]. (e) Representative photographs of the skin surface morphology after treatment with PDMA grafted silica particles. (f) Hematoxylin and eosin (H&E) staining of skin sections (SC, stratum corneum; VE, viable epidermis; DE, dermis). Extensive infiltration of leukocytes was observed in the dermis of the model group (arrow) (×400)

在表皮, 无法渗透进入真皮层, 无法清除局部游离核酸达到治疗效果. 而粒径最小的200 nm的纳米颗粒在真皮层中滞留时间不到24 h, 在每日给药的治疗过程中效果显著, 但当每两日给药时, 纳米颗粒无法得到及时补充, 疗效较差. 但700 nm的纳米颗粒在每日和每两日治疗中均表现出有效的游离核酸结合能力和优异的治疗效果, 效果优于粒径更小渗透能力更强的200 nm的纳米颗粒. 这是由于700 nm的纳米颗粒可以更有效地进入皮肤毛囊中并在其中积累, 在皮肤中停留24 h. 而粒径更小的颗粒更倾向于在真皮层中均匀分布, 在毛囊中没有高浓度的累积, 会被皮脂流更快除去(图5(e)和(f)).

3 核酸清除功能化聚合物抑制创伤后炎症

创伤患者在组织或器官受损后, 死亡的细胞会释放出大量的游离核酸进入血液中[47]. 研究表明, 创伤性损伤患者产生严重并发症, 如血栓、全身性炎症反应和多器官功能障碍, 均与体内高浓度的游离核酸密切相关[48,49]. 因此, 创伤出现初期抑制伤口处的游离核酸进入体内循环将有效减少创伤后并发症, 也可以缓解伤口处炎症反应, 加速伤口愈合.

3.1 功能化聚合物水凝胶加速糖尿病伤口愈合

糖尿病足溃疡是一种常见的糖尿病并发症, 其发病受多种因素影响, 机理较为复杂. 全世界每年约有910万~2610万糖尿病患者出现足部溃疡, 对其心理状态、生活质量造成了很大困扰[50~52]. 与正常人急性伤口的及时愈合相比, 糖尿病患者的足部溃疡难以愈合, 且伤口处更容易出现明显的炎症反应. 这是由于糖尿病患者较高的血糖会进一步刺激创面处中性粒细胞异常活化, 促进中性粒细胞胞外陷阱的释放[53]. 一项包括198名糖尿病足溃疡患者和120名对照者的临床研究表明, 糖尿病患者足部溃疡周围微环境的中性粒细胞及其释放出的NETs含量和游离核酸的含量均有显著上升[54], 这与其伤口处的炎症症状密切相关. 对于糖尿病足溃疡患者, 提出了聚合物水凝胶的治疗策略, 利用功能化聚合物来清除伤口处累积的游离核酸, 抑制由创伤带来的炎症反应[55]. 而水凝胶则有助于保持湿润环境并消除伤口压力, 促进伤口愈合(图6). 通过紫外线诱导丙烯酰胺(acrylamide, AM)、*N*-(3-二甲氨基丙基)甲基丙烯酰胺(*N*-(3-(dimethylamino)propyl)-methacrylamide, DMAPMA)和*N*,*N*′-亚甲基双丙烯酰胺(*N*,*N*′-methylenebisacrylamide, BIS)等单体以不同摩尔比进行自由基交联聚合. 其中, 通过调整DMAPMA的比例控制水凝胶内部功能化官能团的密度, 而BIS则起到交联形成水凝胶的作用. 动物实验结果表明, 糖尿病模型鼠体表创面经过水凝胶敷料处理后, 由于伤口附近引起炎症反应的游离核酸被清除, 炎症浸润减弱, 伤口愈合速度明显加快.

3.2 聚氨基酸囊泡抑制创伤性脑损伤

创伤性脑损伤是神经外科最常见的急症之一, 通常可能由交通事故、跌倒、暴力和运动损伤引起[56]. 创伤性脑损伤分为两个阶段: 第1阶段指由外伤导致的血管破裂、轴突剪切、神经元和神经胶质受压导致的初始损伤; 第2阶段则是由缺血、炎症和细胞毒性过程之间的动态相互作用引起的继发性损伤[57,58]. 继发性损伤是创伤性脑损伤患者护理的重点.

在创伤性脑损伤中, 继发性损伤阶段的无菌性炎症阻碍了患者的康复进程. 部分受损的脑组织和凋亡的细胞被识别为抗原, 因此机体中性粒细胞浸润后释放NETs, 通过其带有的杀菌蛋白黏性网络捕获并杀死细菌. 然而, 在创伤性脑损伤中, 通常不存在细菌感染的情况, NETs本身带有的抗菌蛋白以及具有免疫原性的DNA片段会对组织产生有害影响. 因此, 适当清除受损脑部的胞外DNA可以通过抑制免疫细胞的不当激活, 缓解继发性损伤的程度. 利用基于聚氨基酸的纳米囊泡通过静电作用提前结合胞外DNA, 阻止炎症反应的进一步发展并破坏NETs[59]. 采用聚赖氨酸(PLys)侧链的伯胺基团结合游离核酸, 利用聚亮氨酸(PLeu)作为疏水段, 通过亲-疏水相互作用自组装形成囊泡. 同时, 在赖氨酸嵌段部分又连接了一段聚肌氨酸(PSar). PSar是一种具有较好生物相容性和低免疫原性的材料, 与广泛使用的PEG相比, 具有生物可降解、更长的体内循环时间等优点. 我们制备了PSar-PLys-PLeu的三嵌段聚合物(图6). 研究发现, 与二嵌段聚合物相比, PSar的引入增加了材料的DNA结合能力. 这是由于PSar的加入增加了组装后囊泡的曲率, 增加了与DNA接触的比表面积. 动物实验结果则表明, 我们的材料可以有效在大脑中保留6 h以上, 并显著降低损伤后大脑中炎症因子的表达.

4 聚合物模拟酶降解游离核酸抑制炎症疾病

对于炎症疾病, 过量累积的核酸对疾病的进程产

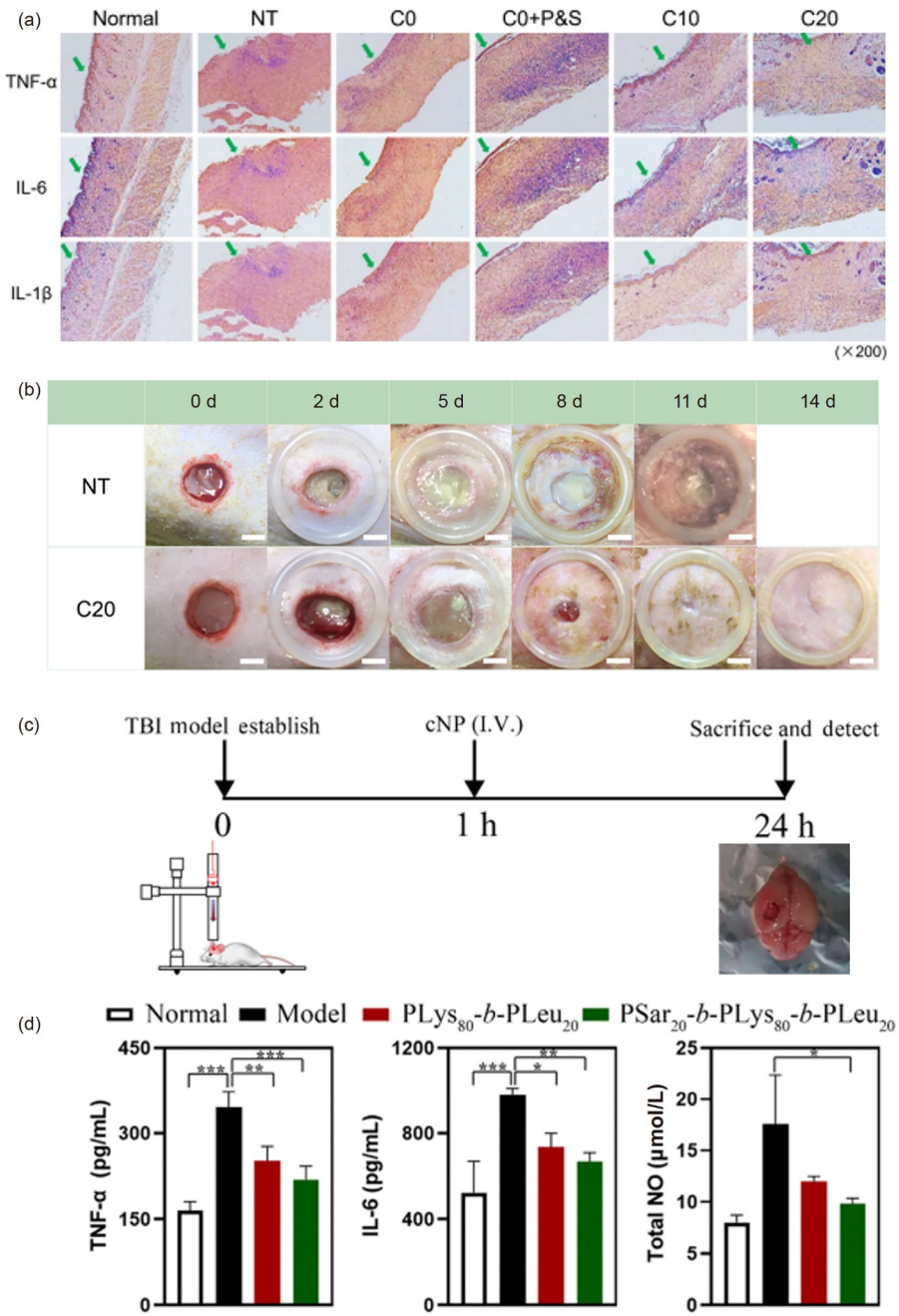


图 6 功能化聚合物清除游离核酸加速伤口修复并抑制创伤后炎症[59]. (a) 不同功能化聚合物水凝胶处理组创面切片免疫组化染色, 绿色箭头代表伤口部位. (b) 糖尿病感染创口在治疗过程中不同时间间隔的照片, 比例尺: 4 mm. 所有伤口直径都是8 mm[55]. (c) TBI模型小鼠实验时间表. 模型建立1 h后, 小鼠静脉注射纳米囊泡, 24 h后处死小鼠, 取脑组织进行细胞因子和NO检测. (d) 24 h后脑内促炎因子TNF-α、IL-6、NO水平

Figure 6 Functional polymers remove cell free nucleic acids to accelerate wound repair and inhibit post-traumatic inflammation[59]. (a) Immunohistochemical staining of the wound sections of different treatment groups. The green arrows indicate the wound site. (b) Photographs of diabetic-infected wounds at various intervals during treatment. Scale bar: 4 mm. All wounds are 8 mm in diameter[55]. (c) Experimental schedule of the TBI model mice. After the model was established, mice were intravenously injected with cNPs 1 h later. After 24 h, the mice were sacrificed, and brains were taken out for cytokine and NO detection. (d) Levels of proinflammatory cytokines TNF-α, IL-6, and NO in the brain after 24 h

生了较大的影响. 因此, 提出了利用功能化聚合物通过静电相互作用结合并清除体内的游离核酸. 功能化聚合物可以有效中和不同序列、结构和化学组成的核酸引起的促炎效果, 适用性广. 但静电相互作用并非特异

性结合, 同时也会在体内循环的过程中结合一些带负电的蛋白, 产生不利影响.

在自然条件下, 体内的cfDNA由核酸酶清除, 核酸水解酶在维持体内游离核酸的平衡过程中起到了关键作用. 而核酸酶功能的缺失会导致体内核酸的异常累积进而导致疾病的发生, 例如: 敲除了核酸水解酶*DNaseI*基因的小鼠会出现类似系统性红斑狼疮的症状; *DNaseII*基因缺失的小鼠会表现为类似人类类风湿性关节炎的症状[24]. 在Aicardi-Goutières综合征患者中, 由于*Trex1*基因的缺失, 细胞质内DNA累积, 激活1型干扰素的表达, 引起全身性的炎症反应[60]. 因此, 维持体内核酸酶水平可以避免由于核酸引起的不恰当的免疫激活, 核酸酶可以成为抗炎症药物开发的新方向.

天然核酸酶的价格昂贵、结构复杂且易降解, 难以进入细胞降解细胞质内累积的核酸. 天然核酸酶中组氨酸侧链的咪唑基团有着较强的催化核酸磷酸二酯键断裂的能力, 因此提出了使用聚咪唑来模拟核酸水解酶清除体内核酸, 并治疗由于核酸累积引起的炎症疾病[61]. 如图7所示, 采用活性可控自由基聚合的方式, 将咪唑丙烯酰胺单体与寡聚乙二醇丙烯酸酯(poly(oligo ethylene glycol acrylates), OEGA)共聚. 其中, OEGA提高了聚咪唑材料在水中的溶解度. 研究发现, 在生理条件下, 聚咪唑对核酸的水解具有有效的催化作用, 并可以有效抑制胞外DNA介导的TLR激活和细胞质中DNA诱导的cGAS-STING激活. 动物实验结果表明, 聚咪唑模拟酶可以有效治疗类风湿性关节炎大鼠症状, 同时也可以缓解*Trex1*基因敲除小鼠全身性的炎症症状.

5 功能化聚氨基酸纳米颗粒抑制肿瘤转移

癌细胞的浸润和转移是区分良恶性肿瘤的主要因

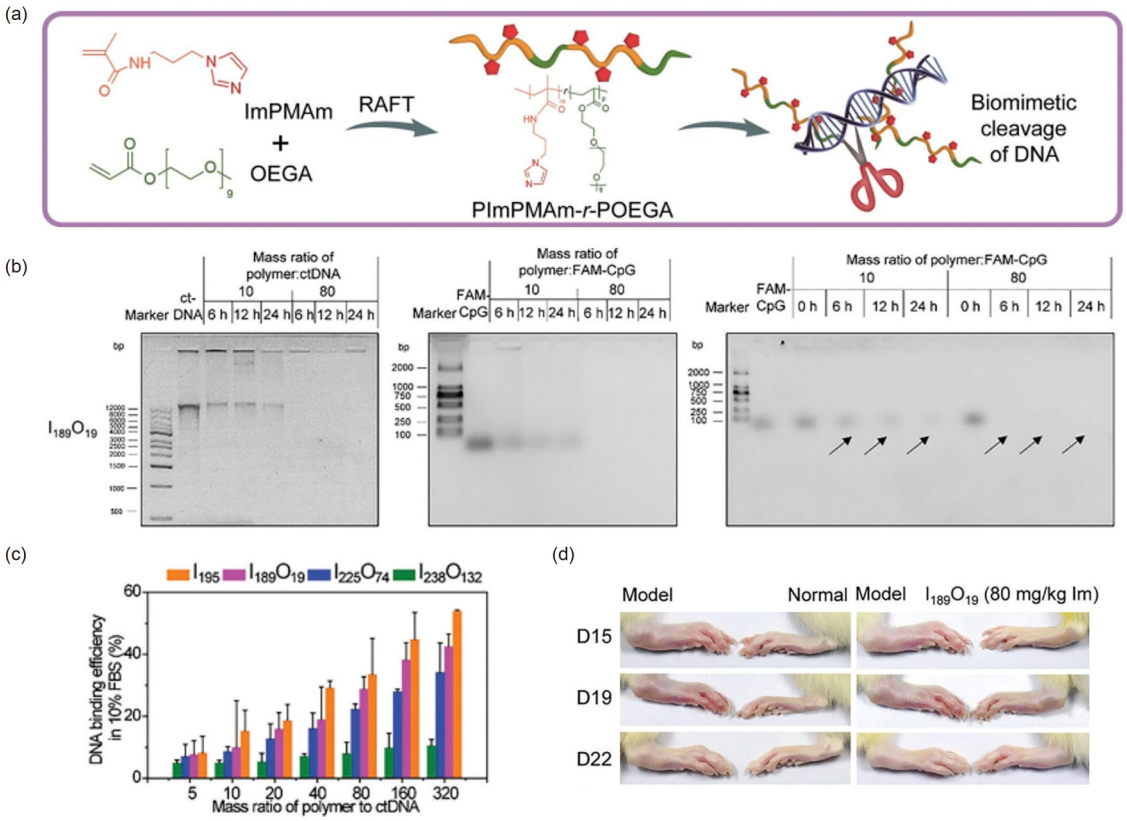


图 7 聚合物模拟酶降解游离核酸治疗炎症疾病[61]. (a) 聚咪唑通过仿生切割DNA抑制自身免疫性疾病. (b) 聚咪唑在PBS (pH 7.4)中裂解后的小牛胸腺DNA(左)和FAM-CpG(中)的琼脂糖凝胶电泳. 裂解后调节pH 10, 阻断聚合物和CpG的结合(右). (c) 37°C下不同聚咪唑在10% FBS中的DNA结合效率. (d) $I_{189}O_{19}$ (80 mg/kg)治疗组大鼠与模型组大鼠和正常大鼠后肢对比

Figure 7 Polymers mimic enzymes that degrade free nucleic acids to treat inflammatory diseases[61]. (a) Polyimidazoles inhibit autoimmune diseases by biomimetic cleavage of DNA. (b) Agarose gel electrophoresis of ctDNA (left) and FAM-CpG (middle) after the cleavage by polyimidazoles in PBS (pH 7.4). Binding between polyimidazoles and CpG was blocked after adjusting pH to 10 (right). (c) DNA binding efficiency of different polyimidazoles in 10% FBS at 37°C. (d) Phenotypic presentation of hindpaws of $I_{189}O_{19}$ (80 mg/kg) compared with those of model and normal rats

素. 肿瘤转移指恶性肿瘤细胞侵入淋巴管、血管或体腔, 转移至靶组织或靶器官, 形成与原发肿瘤不连续而组织学类型相同的肿瘤. 90%癌症患者的死亡是由癌症转移导致的[62~66], 然而, 传统治疗手段对于癌症转移的抑制效果较差. 虽然手术切除、化疗、放疗等常规疗法可以将原发性癌症的病灶减少到无法检测的水平, 但对癌症转移的治疗效果差[67], 并且有较大的副作用[68], 严重降低患者的生活质量. 因此, 迫切需要开发新的策略来有效地抑制癌症转移以降低死亡率.

最近的研究表明, 中性粒细胞胞外陷阱在癌症转移过程中发挥了关键作用. NETs可能会吸引癌细胞并将其传播到远处的器官, 而转移性癌细胞进一步促使中性粒细胞以相互促进的方式形成支持转移的NETs, 进一步促进肿瘤转移[69]. 目前已有研究在乳腺癌或结肠癌转移患者的肝脏和肺部中发现了NETs的过度积累. 最近的研究表明NETs的DNA被证明为癌细胞的跨膜蛋白CCDC25的受体[14], 当NETs中的DNA成分被癌细胞表面CCDC25蛋白胞外结构域检测到后会进一步诱导肿瘤细胞的骨架变形和定向迁移. 因此, 阻断NETs与CCDC25之间的相互作用可以有效缓解肿瘤转移. 采用具有较强核酸结合能力的聚天冬氨酸衍生物[70], 其中纳米颗粒的结构有利于其在肝脏中积累, 可以抑制乳腺癌和结肠癌在肝脏的转移. 利用*N*-carboxyanhydride (NCA)开环聚合的方式制备了聚天冬氨酸和聚酪氨酸的二嵌段共聚物, 然后用*N*,*N*-二甲基乙二胺进行氨解反应, 高效地沿聚天冬氨酸链引入叔胺单元, 提供核酸结合能力. 其中, 引入叔胺的聚天冬氨酸链段为亲水段, 聚酪氨酸为疏水段, 通过亲-疏水相互作用自组装形成纳米颗粒. 以氨基酸为骨架的聚合物材料具有优异的生物可降解性(图8). 研究发现, 聚天冬氨酸纳米颗粒可以有效抑制癌细胞骨架变形以及细胞迁移. 动物实验结果表明, 聚天冬氨酸纳米颗粒可以有效抑制乳腺癌和结肠癌小鼠的肝、肺转移, 并且显著提高癌症小鼠的存活时间.

6 总结和展望

聚合物材料的弯曲折叠是模拟生物大分子三级结构的有效方法, 而通过活性可控聚合的方式可以引入多种具有不同生物功能的结构单元, 并保证其密度和组成的精确可调节性. 因此, 聚合物材料在生物医药领域有着很大的应用潜力. 近年来, 我们在聚合物材料治疗炎症疾病和癌症转移的领域开展了一系列研究工作.

首先, 从较普遍的自身免疫性疾病——类风湿性关节炎出发, 探究了普通的可溶性核酸清除功能化聚合物的结构与其功能的关系, 并且在类风湿性关节炎大鼠模型上得到了验证. 进一步发现, 聚合物的拓扑结构对其治疗效果有着很大的影响. 自组装成为纳米颗粒的功能化聚合物有着更长的体内循环时间和关节滞留时间. 经过表面改性, 引入PEG链段后的纳米颗粒不仅毒性降低, 其治疗效果也由于滞留时间的延长而不受影响. 此外, 还探究了功能化聚合物纳米颗粒载药后的治疗效果, 通过基质金属蛋白酶响应基团, 实现了甲氨蝶呤与核酸清除功能性基团在炎症关节处的响应性释放, 药物和载体材料协同抑制关节炎的进程.

之后, 探究了核酸清除功能化聚合物在其他自身免疫病上的治疗效果. 对于银屑病, 发现通过外用涂抹的方式可以有效发挥功能化聚合物纳米颗粒的疗效. 而且由于其不进入体内循环, 对生物体产生的毒副作用很小. 探究了纳米颗粒粒径的大小对其治疗效果的影响, 并发现700 nm的粒径大小适中, 既可以有效渗透进入真皮层, 又由于其独特的毛囊累积效果, 增强了在皮肤内部的滞留时间.

进一步, 拓展了核酸清除功能化聚合物的使用范围, 除了自身免疫疾病之外, 其在损伤修复、加速伤口愈合等领域也展示出了巨大潜力. 验证了功能化聚合物水凝胶对于糖尿病伤口的愈合具有显著的帮助; 而功能化聚氨基酸囊泡也可有效抑制创伤性脑损伤后的无菌性炎症, 加速创伤后的恢复. 同时, 探究了核酸清除功能化聚合物材料对于癌症转移的抑制, 通过聚合物纳米颗粒破坏NETs与CCDC25跨膜蛋白的结合, 有效抑制了癌细胞的骨架变形和迁移, 并且在多种癌症疾病动物模型上得到了验证. 此外, 为了进一步降低核酸清除功能化聚合物因正电荷带来的毒性, 提出了使用聚合物模拟酶的方案. 利用具有催化功能的官能团, 有效降解体内的游离核酸, 降低毒性的同时具有更优异的治疗效果.

未来, 为了进一步将聚合物材料推广到临床应用, 还需要很多相关工作, 如继续调节聚合物的结构与组成、进一步降低材料的毒性, 并且需要进一步明确被材料吸附或中和的危险信号类型, 赋予材料主动靶向的功能, 在实现治疗效果的同时不干预体内正常的生理过程. 我们有理由相信, 聚合物材料在生物医药领域的潜力很大, 在不久的将来, 这些具有特定治疗功能的聚合物一定能够为人类战胜重大疾病贡献力量.

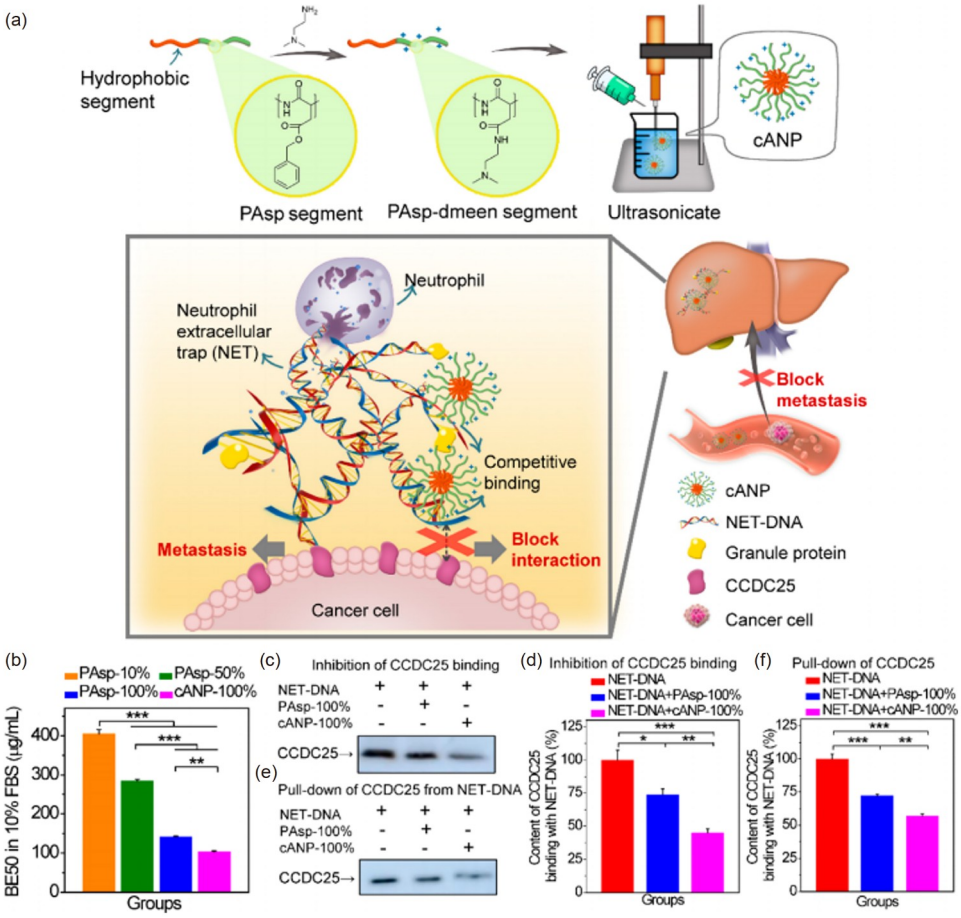


图 8 具有高DNA结合亲和力的聚氨基酸材料与CCDC25复合物中的NET-DNA竞争以阻止癌症转移[70]. (a) cANP制备示意图及利用优先结合NET-DNA的聚合物抑制NET介导的癌症向肝脏远处转移的机制. (b) 10% FBS中不同聚氨基酸的DNA结合效率. (c) cANP-100%能更好地抑制NET-DNA与CCDC25的结合. (d) CCDC25水平定量显示, 聚氨基酸明显降低了CCDC25与NET-DNA的结合. (e) 聚氨基酸对CCDC25的NET-DNA络合物的下拉测定. (f) 经聚合物拉下后仍与NET-DNA结合的CCDC25的定量

Figure 8 Cationic materials with high DNA binding affinity compete for NET-DNA from its CCDC25 complex to block cancer metastases[70]. (a) Schematic diagram of cANP preparation and mechanism of using cationic polymers that preferentially bind with NET-DNA to inhibit NET mediated cancer distant metastases to the liver. (b) DNA binding efficiency of different cationic polymers in 10% FBS. (c) cANP-100% better inhibited the binding between NET-DNA and CCDC25. (d) Quantification of CCDC25 levels indicated the obvious reduction of CCDC25 binding with NET-DNA by cationic polymers. (e) Pull-down assay of CCDC25 from its NET-DNA complex by cationic polymers. (f) Quantification of CCDC25 still binding with NET-DNA after pull-down by cationic polymers

参考文献

1 Stroun M, Lyautey J, Lederrey C, et al. About the possible origin and mechanism of circulating DNA. Clinica Chim Acta, 2001, 313: 139–142
2 Sabine J, Hannes H, Sabine E, et al. DNA fragments in the blood plasma of cancer patients: Quantitations and evidence for their origin from apoptotic and necrotic cells. Cancer Res, 2001, 61: 1659–1665
3 van der Vaart M, Pretorius P J. Characterization of circulating DNA in healthy human plasma. Clinica Chim Acta, 2008, 395: 186
4 Brinkmann V, Zychlinsky A. Beneficial suicide: Why neutrophils die to make NETs. Nat Rev Microbiol, 2007, 5: 577–582
5 Pisetsky D S. The origin and properties of extracellular DNA: From PAMP to DAMP. Clin Immunol, 2012, 144: 32–40
6 Tian J, Avalos A M, Mao S Y, et al. Toll-like receptor 9-dependent activation by DNA-containing immune complexes is mediated by HMGB1 and RAGE. Nat Immunol, 2007, 8: 487–496
7 Lande R, Gregorio J, Facchinetti V, et al. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. Nature, 2007, 449: 564–569
8 Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. Science, 2004, 303: 1532–1535

9 Fuchs T A, Abed U, Goosmann C, et al. Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps. J Cell Biol, 2007, 176: 231–241
10 McDonald B, Urrutia R, Yipp B G, et al. Intravascular neutrophil extracellular traps capture bacteria from the bloodstream during sepsis. Cell Host Microbe, 2012, 12: 324–333
11 Tohme S, Yazdani H O, Al-Khafaji A B, et al. Neutrophil extracellular traps promote the development and progression of liver metastases after surgical stress. Cancer Res, 2016, 76: 1367–1380
12 Cools-Lartigue J, Spicer J, McDonald B, et al. Neutrophil extracellular traps sequester circulating tumor cells and promote metastasis. J Clin Invest, 2013, 123: 3446–3458
13 Cedervall J, Zhang Y, Olsson A K. Tumor-induced NETosis as a risk factor for metastasis and organ failure. Cancer Res, 2016, 76: 4311–4315
14 Yang L, Liu Q, Zhang X, et al. DNA of neutrophil extracellular traps promotes cancer metastasis via CCDC25. Nature, 2020, 583: 133–138
15 Holl E K, Shumansky K L, Borst L B, et al. Scavenging nucleic acid debris to combat autoimmunity and infectious disease. Proc Natl Acad Sci USA, 2016, 113: 9728–9733
16 Jackman J G, Juwarker H, Poveromo L P, et al. Polycationic nanofibers for nucleic acid scavenging. Biomacromolecules, 2016, 17: 3706–3713
17 Peng B, Liang H, Li Y Y, et al. Tuned cationic dendronized polymer: Molecular scavenger for rheumatoid arthritis treatment. Angew Chem Int Ed, 2019, 58: 4254–4258
18 Wu J J, Liang H Y, Li Y Y, et al. Cationic block copolymer nanoparticles with tunable DNA affinity for treating rheumatoid arthritis. Adv Funct Mater, 2020, 30: 2000391
19 Liang H Y, Peng B, Dong C, et al. Cationic nanoparticle as an inhibitor of cell-free DNA-induced inflammation. Nat Commun, 2018, 9: 4291
20 Liu X L, Chen S, Yan Y Z, et al. Nanoparticulate DNA scavenger loading methotrexate targets articular inflammation to enhance rheumatoid arthritis treatment. Biomaterials, 2022, 286: 121594
21 Janakiraman K, Krishnaswami V, Rajendran V, et al. Novel nano therapeutic materials for the effective treatment of rheumatoid arthritis-recent insights. Mater Today Commun, 2018, 17: 200–213
22 Hashimoto T, Yoshida K, Hashimoto N, et al. Circulating cell free DNA: A marker to predict the therapeutic response for biological DMARDs in rheumatoid arthritis. Int J Rheum Dis, 2017, 20: 722–730
23 Dong C, Liu Y, Sun C, et al. Identification of specific joint-inflammatogenic cell-free DNA molecules from synovial fluids of patients with rheumatoid arthritis. Front Immunol, 2020, 11: 662
24 Kawane K, Ohtani M, Miwa K, et al. Chronic polyarthritis caused by mammalian DNA that escapes from degradation in macrophages. Nature, 2006, 443: 998–1002
25 Sparks J A, Barbhaiya M, Karlson E W, et al. Investigating methotrexate toxicity within a randomized double-blinded, placebo-controlled trial: Rationale and design of the Cardiovascular Inflammation Reduction Trial-Adverse Events (CIRT-AE) study. Semin Arthritis Rheum, 2017, 47: 133–142
26 Khan Z A, Tripathi R, Mishra B. Methotrexate: A detailed review on drug delivery and clinical aspects. Expert Opin Drug Deliv, 2012, 9: 151–169
27 Malaviya A N, Sharma A, Agarwal D, et al. Low-dose and high-dose methotrexate are two different drugs in practical terms. Int J Rheum Dis, 2010, 13: 288–293
28 Lewis H A, Nemer K M, Chibnall R J, et al. Methotrexate-induced cutaneous ulceration in 3 nonpsoriatic patients: Report of a rare side effect. JAAD Case Rep, 2017, 3: 236–239
29 Lowes M A, Bowcock A M, Krueger J G. Pathogenesis and therapy of psoriasis. Nature, 2007, 445: 866–873
30 Nestle F O, Kaplan D H, Barker J. Psoriasis. N Engl J Med, 2009, 361: 496–509
31 Christensen T E, Callis K P, Papenfuss J, et al. Observations of psoriasis in the absence of therapeutic intervention identifies two unappreciated morphologic variants, thin-plaque and thick-plaque psoriasis, and their associated phenotypes. J Invest Dermatol, 2006, 126: 2397–2403
32 Lew W, Lee E, Krueger J G. Psoriasis genomics: Analysis of proinflammatory (type 1) gene expression in large plaque (Western) and small plaque (Asian) psoriasis vulgaris. Br J Dermatol, 2004, 150: 668–676
33 Griffiths C E, Barker J N. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. Lancet, 2007, 370: 263–271
34 Boehncke W H, Schön M P. Psoriasis. Lancet, 2015, 386: 983–994
35 Miller J, Gallo R L. Vitamin D and innate immunity. Dermatol Ther, 2010, 23: 13–22
36 Gottlieb A B, Chamian F, Masud S, et al. TNF inhibition rapidly down-regulates multiple proinflammatory pathways in psoriasis plaques. J Immunol, 2005, 175: 2721–2729
37 Papp K A, Reid C, Foley P, et al. Anti-IL-17 receptor antibody AMG 827 leads to rapid clinical response in subjects with moderate to severe psoriasis: Results from a Phase I, randomized, placebo-controlled trial. J Invest Dermatol, 2012, 132: 2466–2469
38 Orenstein R. Infections related to TNF-α inhibitors. Expert Rev Dermatol, 2006, 1: 737–749
39 Beranek M, Fiala Z, Kremlacek J, et al. Changes in circulating cell-free DNA and nucleosomes in patients with exacerbated psoriasis. Arch Dermatol Res, 2017, 309: 815–821

40 Nestle F O, Conrad C, Tun-Kyi A, et al. Plasmacytoid predendritic cells initiate psoriasis through interferon-α production. J Exp Med, 2005, 202: 135–143
41 Liang H Y, Yan Y Z, Wu J J, et al. Topical nanoparticles interfering with the DNA-LL37 complex to alleviate psoriatic inflammation in mice and monkeys. Sci Adv, 2020, 6: eabb5274
42 Yan Y Z, Liang H Y, Liu X L, et al. Topical cationic hairy particles targeting cell free DNA in dermis enhance treatment of psoriasis. Biomaterials, 2021, 276: 121027
43 Karande P, Jain A, Ergun K, et al. Design principles of chemical penetration enhancers for transdermal drug delivery. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102: 4688–4693
44 Jiang T, Wang T, Li T, et al. Enhanced transdermal drug delivery by transfersome-embedded oligopeptide hydrogel for topical chemotherapy of melanoma. ACS Nano, 2018, 12: 9693–9701
45 Vogt A, Combadiere B, Hadam S, et al. 40 nm, but not 750 or 1,500 nm, nanoparticles enter epidermal CD1a$^+$ cells after transcutaneous application on human skin. J Invest Dermatol, 2006, 126: 1316–1322
46 Svenskaya Y I, Genina E A, Parakhonskiy B V, et al. A simple non-invasive approach toward efficient transdermal drug delivery based on biodegradable particulate system. ACS Appl Mater Interfaces, 2019, 11: 17270–17282
47 Vénéreau E, Ceriotti C, Bianchi M E. DAMPs from cell death to new life. Front Immunol, 2015, 6: 422
48 Liaw P C, Ito T, Iba T, et al. DAMP and DIC: The role of extracellular DNA and DNA-binding proteins in the pathogenesis of DIC. Blood Rev, 2016, 30: 257–261
49 Stoecklein V M, Osuka A, Lederer J A. Trauma equals danger—Damage control by the immune system. J Leukocyte Biol, 2012, 92: 539–551
50 Tuttolomondo A, Maida C, Pinto A. Diabetic foot syndrome: Immune-inflammatory features as possible cardiovascular markers in diabetes. World J Orthop, 2015, 6: 62–76
51 Kim K K, Mahajan A, Patel K, et al. Materials and cytokines in the healing of diabetic foot ulcers. Adv Ther, 2021, 4: 2100075
52 Patel S, Srivastava S, Singh M R, et al. Mechanistic insight into diabetic wounds: Pathogenesis, molecular targets and treatment strategies to pace wound healing. Biomed Pharmacother, 2019, 112: 108615
53 Menegazzo L, Ciciliot S, Poncina N, et al. NETosis is induced by high glucose and associated with type 2 diabetes. Acta Diabetol, 2015, 52: 497–503
54 Yang S F, Gu Z C, Lu C, et al. Neutrophil extracellular traps are markers of wound healing impairment in patients with diabetic foot ulcers treated in a multidisciplinary setting. Adv Wound Care, 2020, 9: 16–27
55 Zhong H, Liang H, Yan Y, et al. Nucleic acid-scavenging hydrogels accelerate diabetic wound healing. Biomacromolecules, 2022, 23: 3396–3406
56 Jiang J Y, Gao G Y, Feng J F, et al. Traumatic brain injury in China. Lancet Neurol, 2019, 18: 286–295
57 Maas A I, Stocchetti N, Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. Lancet Neurol, 2008, 7: 728–741
58 Rosenfeld J V, Maas A I, Bragge P, et al. Early management of severe traumatic brain injury. Lancet, 2012, 380: 1088–1098
59 Wei C, Li P P, Liu L, et al. Degradable poly(amino acid) vesicles modulate DNA-induced inflammation after traumatic brain injury. Biomacromolecules, 2023, 24: 909–920
60 Dai J, Huang Y J, He X, et al. Acetylation blocks cGAS activity and inhibits self-DNA-induced autoimmunity. Cell, 2019, 176: 1447–1460.e14
61 Liang H Y, Du Y B, Liu L X, et al. A tailored artificial DNase blocks sensor activation and prevents autoimmune and autoinflammatory diseases. Adv Funct Mater, 2023, 33: 2213465
62 Fidler I. Critical factors in the biology of human cancer metastasis: Twenty-eighth G. H. A. Clowes Memorial Award Lecture. Cancer Res, 1990, 50: 6130–6138
63 Sugarbaker E V. Cancer metastasis: A product of tumor-host interactions. Curr Problems Cancer, 1979, 3: 1–59
64 Brodt P. Role of the microenvironment in liver metastasis: From pre- to prometastatic niches. Clin Cancer Res, 2016, 22: 5971–5982
65 Weigelt B, Peterse J L, van't Veer L J. Breast cancer metastasis: Markers and models. Nat Rev Cancer, 2005, 5: 591–602
66 Alderton G K. Directions to metastatic sites. Nat Rev Cancer, 2015, 15: 696–697
67 Symmans W F, Wei C, Gould R, et al. Long-term prognostic risk after neoadjuvant chemotherapy associated with residual cancer burden and breast cancer subtype. J Clin Oncol, 2017, 35: 1049–1060
68 National Institutes of Health Consensus Development Panel. National Institutes of Health Consensus Development Conference statement: Adjuvant therapy for breast cancer, November 1–3, 2000. JNCI-J Natl Cancer Inst, 2005, 93: 5–15
69 Park J, Wysocki R W, Amoozgar Z, et al. Cancer cells induce metastasis-supporting neutrophil extracellular DNA traps. Sci Transl Med, 2016, 8: 361ra138
70 Liang H Y, Du Y B, Zhu C X, et al. Nanoparticulate cationic poly(amino acid)s block cancer metastases by destructing neutrophil extracellular traps. ACS Nano, 2023, 17: 2868–2880

Summary for “聚合物材料抑制由胞外核酸引起的炎症和肿瘤转移”

Polymers inhibit inflammation and tumor metastasis caused by extracellular nucleic acids

Yibo Du, Chenxu Zhu & Yongming Chen*

School of Materials Science and Engineering, Key Laboratory for Polymeric Composite and Functional Materials of Ministry of Education, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510006, China
* Corresponding author, E-mail: chenym35@mail.sysu.edu.cn

The liberation of free nucleic acids upon cell death serves as a critical biological event, triggering aberrant responses from the immune system. This cascade of events involves the release of cytokines by immune cells, which can lead to tissue damage, instigate acute or chronic inflammatory reactions, and precipitate the onset of various diseases, some of which can be life-threatening. Addressing the management of these free nucleic acids to prevent adverse immune reactions has emerged as a pressing challenge in biomedical research.

In tackling this challenge, researchers have turned to the versatile properties of polymer materials, particularly the diverse functional groups present on their surfaces. These functional groups offer opportunities for interactions with nucleic acid molecules, enabling the orchestration of their activities *in vivo*. Through such interactions, inflammation can be modulated, wound healing can be expedited, and the metastasis of tumors can be impeded. Consequently, the application of functional polymers has garnered significant attention as a promising avenue for the treatment of various diseases.

Our research group has made notable advancements in utilizing functional polymers for nucleic acid clearance, particularly in the context of autoimmune diseases. Rheumatoid arthritis, for instance, has been effectively attenuated through the application of functionalized dendrimers, showcasing the potential of polymer-based interventions in autoimmune conditions. Moreover, to address the challenge of limited retention time of materials at affected sites, we have engineered functional polymer nanoparticles. These nanoparticles undergo surface modifications aimed at mitigating toxicity while facilitating enhanced drug loading, thereby improving their therapeutic efficacy and applicability.

Expanding the scope of our research, we have also explored the application of functional polymers in the treatment of psoriasis, a chronic autoimmune skin condition. Through meticulous optimization of particle size, we have achieved promising outcomes in terms of therapeutic efficacy, further underscoring the versatility and potential of functional polymer-based interventions in autoimmune diseases.

In addition to direct interactions with nucleic acids, we have developed polymer-mimicking enzymes capable of degrading free nucleic acids *in vivo*. In contrast to the non-specific binding observed with functional polymers, these artificial nucleic acid hydrolases offer the advantage of complete degradation of free nucleic acids with lower toxicity. This novel approach expands the repertoire of polymer-based interventions in autoimmune disease management.

Turning our focus to the realm of external injuries, we have leveraged functional polymer hydrogels to expedite the healing of diabetic wounds. Additionally, functional polymer nanovesicles have demonstrated promising results in accelerating recovery from traumatic brain injuries, highlighting their potential in diverse clinical applications beyond autoimmune diseases.

In the context of cancer metastasis, our research efforts have centered on impeding the binding of neutrophil extracellular traps to cancer cell surface proteins using functionalized polyamino acid nanoparticles. This intervention has effectively curtailed cancer cell skeletal deformation and migration, significantly prolonging the survival duration of animals afflicted with cancer.

In conclusion, the utilization of functional polymers represents a versatile and promising approach for the treatment of various diseases, including autoimmune conditions, external injuries, and cancer metastasis. Further research endeavors should aim to refine the design and application of these polymers, harnessing their full therapeutic potential to revolutionize disease management strategies and improve patient outcomes.

functional polymer, cell-free nucleic acid, autoimmunity disease, cancer metastasis

doi: 10.1360/TB-2023-1193