혈관 신생과 염증의 관계 및 이의 조절

중앙대학교병원 비뇨기과학교실

김명주 · 진수빈 · 황영미 · 장인호

Manipulating the Angiogenesis by Inflammation

Myeong Joo Kim, Subin Jin, Young Mi Whang, In Ho Chang

Department of Urology, Chung-Ang University Hospital, Seoul, Korea

There exists a need to develop strategies that promote neovascularization in virtually all tissue engineering and regenerative medicine efforts. While research typically focuses on understanding and exploiting the role of angiogenic factors and vascular cells on new blood vessel formation, the activity of the immune system is being recognized to impact vascular formation and adaptation. This review will provide both an overview of the relationship of angiogenesis and the immune system, and how biomaterials may be designed to promote favorable angiogenesis by interaction between these 2 systems to promote effective vascularization. (Korean J Urol Oncol 2017;15:1-10)

Key Words: Biomaterials · Immune cells · Vascularization

서론

재생의학과 조직공학에서 혈관 생성은 숙주의 생존과 이식된 세포에 중요한 역할을 한다. 이는 거의 모든 조직이 혈관에 의해 전달되는 영양소와 산소에 의존하여 신진대사를 일으키기 때문이다. 혈관 생성을 유도하기 위한 전략을 위해 세포성장을 위한 지지체 및 세포 및 가용성 신호를 위한 전달 물질로서 생체 물질의 의존도가 높아지고 있다. 이러한 전략들 중에는 혈관 이식 조작(engineered vascular

grafts),¹ 예비 혈관화 지지체(pre-vascularized scaffolds),² 혈관 신생 인자 전달 물질(pro-angiogenic factor)³ 및 내피 전구 세포(endothelial progenitor cells) 등이 있다.⁴ 그러나 이러한 전략들 대부분은 단지 혈관 세포 및 전구 혈관 형성 인자(pro-angiogenic factors)를 포함할 뿐이다.

사실 이식된 모든 생체 물질에 내재된 것은 면역 체계의 세포에 의해 이물질 반응을 유도한다. 반면에 생체 조직의 연구는 전통적으로 면역거부반응을 예방하기 위해 면역반응에 제동을 거는 것에 집중되어 있었다. 현재는 재생을 증진, 특히 혈관 생성의 증진을 돕기 위해 면역반응을 조작하고 높이는 것에 집중하고 있다.⁵ 이것은 면역 세포가 처음에 밝혀졌던 것처럼 상처 치유⁶ 및 중앙 혈관 신생에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있기 때문이다.⁷ 이 종설은 염증성 혈관 생성을 촉진하는 생체 물질의 설계 원리를 다음과 같은 개요 (1) 조직 공학에서 사용되는 생체 조직과 그들이 면역계와 어떻게 상호작용 하는지, (2) 면역 세포가 혈관 신생 촉진과 혈관 개조에 하는 역할, 그리고 (3) 면역 조절 물질이 어떻게 특정 면역반응을 유도하도록 설계되어있는지를 제공하면서 다룰 예정이다.

Received March 13, 2017, Revised April 1, 2017,
Accepted April 4, 2017

Corresponding Author: In Ho Chang

Department of Urology, Chung-Ang University Hospital, 224-1,
102 Heukseok-ro, Dongjak-gu, Seoul 06973, Korea

E-mail: caucih@cau.ac.kr

Tel: +82-2-6299-1785, Fax: +82-2-6294-1406

• This research was supported by the Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Education, Science and Technology, Republic of Korea (2015R1A1A1A0500110), and (2015R1A2A1A15054364).

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

2017 © Copyright The Korean Urological Oncology Society and The Korean Prostate Society. All Rights Reserved.

생체 물질과 면역계 간의 상호작용

생체 물질은 조직공학 그리고 지지체와 성장 인자 전달 장치 같은 재생의학 분야에서 널리 사용되고 있다. 지지체로서 이 물질들은 구조적 지지와 구조를 제공함으로써 합성 주형으로서 역할을 할 뿐만 아니라 세포의 행동과 기능을 인도하는 신호가 되기도 한다. 약물 전달 물질로서는 이 물질들은 분해, 지속적 방출, 부상 부위에서 국부적 제시 그리고 여러 요소의 연속적인 전달로 가용성 신호를 보호하여 효능을 향상시킨다.⁸ 세포 전달 물질로서, 이들은 이식된 세포의 생존력 향상, 세포 기능을 향상시키는 신호를 제공하고 기계적으로 그들의 환경을 안정화 시킬 수 있다.⁸ 이 생체 물질들은 크게 합성된 물질과 자연 유래 물질로 나누어질 수 있다.⁹ 합성된 물질은 소수성 중합체(hydrophobic polymers)로서 polyglycolic acid, poly (L-lactide), 그리고 poly (lactide-co-glycolide) (PLG) 등이 있고, 하이드로겔을 형성하는 친수성 중합체로서 poly (ethylene oxide), poly (vinyl alcohol), 그리고 poly (acrylic acid) 등이 있다. 자연 유래된 물질은 세포 외 기질(extracellular matrix, ECM)에서 유래된 중합체로서 collagen, fibronectin, 그리고 hyaluronic acid와 포유동물에서 유래되지 않은 중합체인 alginate, chitosan 그리고 agar 등이 있다.

1. 화학적 조성과 변형

생체 물질의 화학적 조성과 변형은 이들이 주위 세포 및 단백질들과 어떻게 상호작용 하는지에 따라 중요하다. ECM 단백질로부터 유래한 중합체들은 자연적으로 integrin을 통해 세포와 상호작용하고 세포로 유발되는 단백질 가수분해 작용에 민감하다. 반면 다른 물질들은 흡수된 단백질을 통해 간접적으로 세포와 상호작용하며, 이 물질들은 변형을 통해 ECM 유래 물질을 모방을 하여 세포와의 상호작용을 강화시킬 수 있다. 특정적 분자 간의 결합이 이 물질들에 포함될 수 있는데, 특정적 integrin 관계를 중개하기 위해 표면 변화 또는 중합체 중추와의 공유 결합 등이 있다.¹⁰ 물질에 단백질 분해효소에 분해 가능한 결합을 포함시키거나 교차결합을 시키는 것은 물질의 세포 매개성 재구축을 강화시키는데 사용할 수 있다.¹¹ 추가적으로 성장 요소 혹은 다른 수용체 리간드의 공유결합 묶음이나 병합은 물질이 특정 세포의 행동이나 기능을 하는 능력을 강화시킬 수 있다.¹² 한 예로 이 세 개의 변화를 모두 포함한 물질은 뼈 재생에 이용되는 합성 PEG 하이드로 겔이 있다.¹³ 이 물질은 세포 결합을 위한 integrin 결합 RGD (Arg-Gly-Asp) 리간드, matrix metalloproteinase (MMP)에 분해 가능한 연결

고리, 물질을 뼈 조직으로 침투시키고 개조시키기 위해 캡슐화된 bone morphogenic protein-2를 포함하고 있다. 합성된 물질에서 이러한 합리적인 설계방식은 물질이 특정 세포와 상호작용하고 반응을 할 수 있게 해 준다.

2. 물리적인 특징

생체 물질의 물리적 특징은 기계적인 특징, 분해, 투과성, 지형뿐만 아니라 물질이 숙주 환경에서 어떻게 상호작용 하느냐 등이 포함된다. 생체 물질의 기계적인 특징은 세포의 운명과 기능을 세포의 미세환경에서 기계적 신호가 화학적 신호로 바뀌는 기계적 에너지전환을 통해 영향을 줄 수 있는 물질의 탄성과 점탄성 행동 등을 포함한다.^{14,15} 미세 수준에서 물질의 기계적 특징은 물질이 공간을 유지하는 능력, 세포 구성 유도 그리고 하중을 버티고 세포, 단백질과 물질의 상호작용을 방해하는 요소로부터 저항성 등에 영향을 준다.^{16,17} 물질의 분해 행동은 조직 구성의 속도,¹⁸ 물질로 세포의 유입과 주변 환경으로 물질과 요소의 분비 등을 지시할 수 있다. 물질의 투과성 역시 세포의 유입(혈관을 형성하는 혈관 세포¹⁹)과 물질, 분해된 물질 그리고 기질의 용적으로 용해성 신호의 분산을 지시할 수 있다. 마지막으로 물질의 표면 지형은 세포와 생체물질의 상호작용에 영향을 주어 세포의 결합, 나열, 이동, 편광화(polarization) 등 세포의 행동을 인도할 수 있다.²⁰

3. 이물 반응

앞으로 설명할 속성은 잘 알려진 반응을 통해 생체 물질에 대한 이물 반응 정도를 결정한다. 첫째로 이식 즉시 주변 조직과 혈액의 단백질이 생체 물질에 표면에 흡수되면 응집 반응, 보체계, 혈소판 그리고 면역 세포를 활성화시킨다. 흡수되는 단백질들은 (1) Factor XII와 fibrinogen 같은 응집 단백질, (2) 흡수된 IgG와 결합하는 C3와 C1q 같은 보체 단백질, (3) 접착 분자인 fibronectin과 vitronectin 등이 있다.⁵ Polymorphonuclear leukocytes (PMNs)라 불리는 급성 염증기의 세포는 비만 세포와 fibrinogen 흡수로 인해 분비된 히스타민에 의해 물질에 응집하게 된다.^{21,22} 그 후 PMN은 단백질 가수분해 효소와 radical oxygen species 같은 탈과립 물질(degranulation products)을 발산하고 monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), macrophage inflammatory protein-1 β , 그리고 interleukin-8 (IL-8) 같은 면역 세포 활성화 요소들을 분비한다.⁵ 만성 염증 세포, 주로 순환하는 단핵 세포로 인해 유래된 대식 세포는 물질에 응집하고 동시에 tumor necrosis factor- α (TNF- α), IL-6, 그리고 MCP-1 같은 염증 cytokine을 분비하여 추가적인 면역 세포의 응집을 유도하고,²³ 식세포 반응을 보인다. 물질에 따라서 대식 세포

들은 대부분 M1과 M2 형으로 구분되는 두 개의 활성화된 대식 세포로 발현된다.^{24,25} Interferon- γ 와 TNF- α 에 의해 분극되는 M1 대식 세포는 전-염증성 사이토카인과 함께 미생물 반응을 위한 질소와 산소 라디칼을 분비하고 일반적으로 만성 염증에 관여한다. IL-4, IL-3, IL-10에 의해 분극되는 M2 대식 세포의 경우 성장 요소와 조절 사이토카인을 분비하고 상처의 치유와 항-염증성 반응에 관여한다. 대식 세포에 의해 분비되는 성장 요소는 응집된 섬유 아 세포와 새로 형성된 혈관으로 구성된 육아조직의 형성에 중요하다.²⁶

대식 세포에 의해 분비된 성장 요소와 섬유 아 세포의 과다한 콜라겐 저장으로 인해 활성화된 섬유 아 세포의 활동은 섬유증을 유발할 수 있다.⁵ 대식 세포는 생체 물질의 표면에서 IL-4, IL-3, 그리고 적합한 부착 단백질을 포함한 융합 자극에 의해 foreign body giant cells (FBGCs) 을 형성할 수 있다.²⁶ 이 세포는 활성 산소 라디칼, 단백질 분해효소와 산으로 구성된 고도의 분해환경을 중재한다.²⁶ 대식 세포와 FBGCs의 활동뿐만 아니라 pattern recognition receptor (PRR)에 의해 활성화 되는 수지상 세포 역시 물질과 관여하여 미세 환경에 따라 세포독성 T 세포를 활성화시키고 helper T 세포(Th1, Th2, Th17, Treg)를 촉진시킨다.

면역 세포의 혈관 생성 촉진

면역 세포는 상처 치유, 특히 신혈관 형성에 중요한 역할을 한다. 최근의 많은 연구가 상처 치유, 암, 허혈성 손상 동물 모델을 통해 이 세포들이 어떻게 혈관 형성 촉진(angio genesis)²⁷과 혈관 재형성(vascular remodeling)²⁸을 하는지 밝혀내고 있다. 이 세포들이 혈관 형성에 기여할 수 있는 능력은 이 세포들의 전혈관 형성 활성이 종양의 염증성 미세환경에 강하게 영향을 받는 미세환경에서의 기능 때문이라고 생각할 수 있다.²⁹ 혈관 형성에 관여하는 면역 세포들 중에는 대식 세포, 수상돌기 세포, 비만 세포, 호중구, 호산구, T-세포, 자연살 세포(natural killer cell) 등이 있다. 이 세포들은 초기 혈관 형성 단계, 혈관 성숙 및 분화에 중요한 역할을 하고 있다.

1. 대식 세포

혈관 형성을 강화하는 면역 세포 중 가장 잘 알려진 대식 세포는 예로부터 상처의 치유와 혈관 형성에 관여한다고 알려져 있다. 이 세포는 신혈관 형성에 영향을 주는 vascular endothelial growth factor (VEGF), transformation growth factor- β (TGF- β), basic fibroblast growth factor (bFGF), insulin-like growth factor-1, IL-8, TNF- α 같은 성장 인자 및 사이토카인들을 분비한다.³⁰ 혈관 성장의 기여 외에도 대식 세

포는 상처³¹와 종양³²에서 혈관 형성, 국소허혈에 따른 동맥 신생의 자극,²⁸ 혈관 교차를 도와주는 역할을 한다.³³ 국소 빈혈 쥐 모델에서 동맥 신생 자극을 하는 것으로 봐서 거주하는 대식 세포와 순환하는 단핵 세포로부터 유래된 대식 세포 모두 이 과정에 중요하다.^{34,35} 국소허혈 모델에서 MCP-1은 이 세포들을 집합시켜 초기 혈관 생성과 동맥 신생을 촉진시킨다.^{36,37} M1 대식 세포는 보통 상처 치유 방지 반응에 관여되어 있고, M2 대식 세포는 혈관 신생과 혈관의 성장에 관여하고 있다. 종양 혈관 신생을 유도하는 종양 연관 대식 세포는 M2와 같은 표현형³⁸을 나타내고 동맥 신생³⁹을 하는 M2 대식 세포와 연관되어 있다. 그러나 최근 결과에 따르면 M1과 M2 대식 세포는 M2a/b/c로 더 세분화되고 각각 다른 단계의 신혈관 형성에 중요한 역할을 한다고 한다.⁴⁰ M1 대식 세포는 VEGF, bFGF, IL-8 그리고 호산구 접착능 증강을 포함한 혈관 신생 초기에 중요한 전 혈관 신생 분자들을 생산한다. Th2 반응과 IL-4, IL-3에 의해 유도되는 M2a 대식 세포는 혈관 주세포를 모집하고 matrix metalloproteinase-9 (MMP-9)와 VEGF의 억제제인 matrix metallo-protease-3를 억제하는 platelet derived growth factor-BB를 생산한다. 이를 통해 M2a 대식 세포는 혈관 성숙과 M1 대식 세포의 전혈관 생성 효과의 균형을 맞춰주는 역할을 하는 것을 알 수 있다. M2c 대식 세포는 면역수용과 연관되어 있고 혈관 신생의 자극 원인 IL-10와 분비된 MMP-9에 의해 유도되는데 이는 혈관 재구성에 중요하다고 여겨진다. 이는 M2c 대식 세포는 초기 혈관 성장과 성숙 후기 단계를 자극하는데 중요한 역할을 한다.

2. 수지상 세포

수지상 세포는 대식 세포와 같이 공통 골수를 공유하는 종양 신생혈관 조절자로 알려져 있었지만 아직까지 상처 회복 시의 혈관 생성에 관여하는지는 확실하지 않다. 인간의 난소암에서 종양과 연관된 plasmacytoid dendritic cells는 TNF- α 와 IL-8의 생산을 통해 혈관 신생을 촉진시킨다.⁴¹ 수지상 세포 전구체 역시 쥐 종양 모델에서 VEGF-A의 존재 하에 내피와 유사한 분화 및 혈관 형성을 촉진하기 위한 종양 혈관계의 통합을 통해 종양 혈관 생성에 도움을 주는 것으로 알려져 있다.⁴² *In vitro* 연구에서 인간 수지상 세포는 활성화 상태에 기초하여 다양한 전 혈관 신생 활성을 발현한다.^{43,44} 교대로 calcitrol, prostaglandin E3, IL-10에 의해 분극화 되어 활성화된 근성 수지상 세포는 미성숙 및 고진적 활성화된 수지상 세포에 비해 VEGF의 강력한 공급원이다.⁴³

3. 과립구

호중구, 비만 세포 및 호상구를 뜻하는 과립구는 혈관 형성을 조절하는 것으로 여겨지며 혈관 신생 초기단계에 기여하는 것으로 보인다. 쥐 국소빈혈 모델에서 호중구는 VEGF 유도 혈관 신생에 중요하며,⁴⁵ granulocyte colony stimulating factor로 활성화될 때 허혈성 조직에서 VEGF의 강력한 공급원이다.⁴⁶ 또한 호중구는 종양 혈관 신생을 유도하기 위해 MMP-9도 분비한다.⁴⁷ 비만 세포와 호산구 모두 TNF- α , IL-8, bFGF 그리고 granulocyte-macrophage colony stimulating factor를 포함하는 전 혈관 신생 분자의 강력한 공급원이다.^{48,49} 인간 비만 세포에서 트립신 분해효소의 분비는 *in vitro* 상에서 내피 세포 증식을 촉진함으로써 부분적으로 혈관 형성을 촉진한다.⁵⁰ 트립신 분해효소는 또한 metalloproteinase와 plasminogen activator를 활성화시켜 세포 외 기질을 분해시키는 역할을 한다.^{51,52} *In vivo* 상에선 직접적으로 비만 세포의 트립신 분해효소의 분비가 전 혈관 신생 기능을 보이진 않았지만 이 효소를 관찰함으로써 비만 세포가 종양에서 새로 형성된 혈관에 위치한다는 것이 밝혀졌다.^{53,54} 비만 세포는 국소빈혈 쥐 모델에서 이온화 조사 처리 하에 VEGF를 생산함으로써 회복에 기여한다.⁵⁵ 인간의 말초 호산구에서 유도된 용해성 인자는 다양한 *in vitro* 분석법에서 주로 VEGF를 통해 내피 세포 증식 및 혈관 신생을 유도한다.⁴⁹

4. 림프구

T 세포 및 자연살해 세포를 비롯한 림프구 역시 허혈성 손상에서 혈관 회복을 조절한다. 인간의 말초 T 세포는 VEGF의 주요 공급원이며⁵⁶ 국소 빈혈 쥐 모델에서 T 세포의 결핍은 혈관 재생을 현저하게 손상시키고 사지 괴사를 악화시킨다.⁵⁷ 그러나 T 세포의 주 아형인 CD4+ helper T 세포와 CD8+ 세포독성 T 세포는 다양한 전구 혈관 형성 능력을 나타내며 허혈에서 혈관 회복을 조절하는데 있어서 다른 역할을 한다. CD4+ T 세포는 전구 혈관 형성 heparin binding epidermal like growth factor와 bFGF를 생성하는데 CD8+ T 세포의 경우 bFGF만 생성한다.⁵⁸ 국소 빈혈 쥐 모델에서 CD8+ T 세포는 IL-16⁵⁹ 및 CD4+T 세포의 분비에 의해 CD4+ T 세포를 모집하여 측부 동맥 발달 및 동맥 형성을 촉진한다.^{60,61} CD4+ T 세포 하위 집합 중 Th1은 VEGF가 T 세포에서 Th1 표현형을 향상시키기 때문에 더 혈관 신생이 잘 될 수 있다.⁶² 혈관 성장을 직접적으로 촉진하는 것 외에도 세포-세포 접촉과 세포 분비를 통해 T 세포는 전 혈관 생성 활동을 촉진한다.^{63,64} 또한 국소 빈혈 모델에서⁶¹ 자연살해 세포의 knock-down은 동맥 신생 및 회복을

저해하지만 어떤 인자가 이 영향을 증대하는지는 밝혀지지 않았다.

면역중재물질(immunomodulatory materials)의 합리적인 디자인

생물 공학자들은 생체 재료와 면역 세포의 기능 및 활성화에 대한 지식을 합쳐서 면역 세포를 조절 할 수 있는 합리적인 소재를 디자인하려고 한다. 지금까지 생체 재료는 염증을 줄이는데 주력했지만, 생체 공학자들은 최근 재료 기반 면역 요법의 개발을 위해 전염성 질병과 싸우는 면역 세포의 능력을 이용하기 시작했다.⁶⁵ 상처 재생, 특히 혈관 신생을 위한 면역조절 물질은 우리의 면역 세포가 상처 회복에 기여에 대한 지식이 증가함에 따라 연구가 시작되었다.^{5,66} 하지만 이 물질들은 지금까지 상처 치유에 다른 면역 세포 종류에 따른 기여에 대한 제한된 지식으로 인해 대식 세포의 조작으로⁶⁶ 인한 것으로 제한되어 왔다. 면역 조절 물질은 구성함에 있어 생물 공학자들은 물질의 (1) 세포 내 구획을 표적으로 하는 능력, (2) 화학적 구성, (3) 물리적 특성, (4) 용해성 및 접착 인자를 갖는 변형 등의 조절을 통해 면역 세포의 수송과 기능을 조작할 수 있었다. 이번 종설은 다른 곳에서 밝혀낸 림프절이나 점막 조직과 같은 면역 관련 조직에서 입자 기반 물질의 기능을 다루지 않을 예정이다.⁶⁵

1. 세포 내 부위를 표적으로

마이셀 및 나노 입자의 형태의 물질은 세포 내 구획을 표적으로 하여 면역 세포의 기능을 조절할 수 있다. 이것은 항원 및 위험 신호에 대한 면역 세포의 반응을 향상시킬 뿐만 아니라 면역 세포에 의한 항원 존재 여부를 조절하기 위해 연구되어 왔다. Antigen presenting cells (APCs) 내에 특정 PRRs, 예로 단일 RNA를 위한 toll-like receptor 7와 박테리아 CpG DNA를 위한 toll-like receptor 9들은 endolysosome 내에만 존재하고 세포 내에서 표적화되어야 한다. APCs에서 세포 내 구획에 항원을 전달하기 위한 나노 입자는 면역 요법, 특히 포식 환경에서 유발된 항원의 방출에 효과적이다. 한 예로 들자면 항원 펩타이드는 환원 가능한 이황화 결합(disulfide bond)을 통해 poly 나노 입자로 변환되고, 이 펩타이드들은 수지상 세포의 phagosome의 환원성 환경에서 빠르게 방출되어 항원 교차 제시와 T 세포 활성화를 유도하였다.⁶⁷ 상처의 재생을 향상시키기 위한 항염증반응 유도과 혈관 신생을 촉진하는데 대식 세포에 의한 나노 입자의 흡수가 사용되었다. 심근 경색 급성 쥐 모델에서 심장 대식 세포는 항-염증, 자살 신호 phosphatidylserin를 나타내

는 리포솜을 삼키는 것으로 나타났다. 이러한 입자들을 흡수하는 대식 세포는 항-염증성 TGF- β (조절 T 세포의 강력한 유도물질⁶⁸와 IL-10의 분비를 증가시키고, 이는 나노 입자들이 혈관 신생 및 심실 재형성을 향상시키는 능력과 관련이 있다.⁶⁹ 비슷한 실험이 심근 경색 쥐 모델에서 수행되었는데 캡슐화된 비 특이성 voltage gated sodium channel 억제제인 phenytoin을 포함한 liposome이 CD43+ 전 염증성 단핵 세포의 팽창을 억제하여 허혈 손상을 감소시키고 심실 재형성을 개선시켰다.⁷⁰

2. 화학적 구성

재료의 화학작용만으로 면역반응을 결정하는데 중요할 수 있기 때문에 면역 조절물질을 디자인하는 데 있어 기본 물질의 선택은 중요하다. Alginate 같이 ECM에서 유래되지 않은 하이드로겔은 세포 수용체가 직접 결합할 수 없고 단백질이 이 겔에 쉽게 흡착하지 않기 때문에 종종 낮은 염증 반응을 일으킨다. 콜라겐 같이 ECM에서 유래한 물질은 integrin을 통해 세포가 직접 관여할 수 있기 때문에 염증을 유발할 수 있다. PLG 같은 합성, 소수성(hydrophobic) 물질은 세포가 흡착된 단백질을 통해 간접적으로 결합할 수 있기 때문에 염증을 유발할 수 있다. 생체 공학자들은 염증을 유발 혈관 형성뿐만 아니라 면역요법을 위한 재료에서 내재적 염증 특성을 조작했다. 면역요법의 경우 PLG를 사용하여 재료가 수지상 세포의 성숙과 cytokine 생산을 향상시키기 때문에 암 면역요법을⁷¹ 위한 수지상 세포의 활성을 유발한다.⁷² 혈관 신생을 위해 PLG scaffold는 상의한 면역반응으로 인해 콜라겐-키토산-hydroxyapatite 하이드로겔보다 더 혈관 형성을 유도하는 것으로 나타났다. PLG scaffolds는 PMN보다 더 대식 세포를 모으고, 중증 염증을 유발한다. 그러나 하이드로겔의 경우 염증반응이 적게 일어나고 주변 면역 세포의 사멸을 유도하는 것으로 밝혀졌다.⁷³

가교 결합(cross-linking) 화학은 또한 생체 물질에 대한 면역반응을 변화시킨다. Alginate를 가교 결합시키는데 사용되는 갈슘은 캡슐화된 수지상 세포의 표현형, 특히 바륨과 가교 결합된 alginate gel에 비해 IL-1b의 발현의 상향 조절에 영향을 줄 수 있다. 이 효과는 자유 갈슘으로도 관찰이 된다.⁷⁴ Glutaraldehyde 가교 결합 콜라겐 겔은 미분화된 콜라겐보다 더 많은 양의 혈관 신생을 유도하는 것으로 나타났다으며, 이는 대식 세포의 활성화로 인한다.

Glutaraldehyde 가교 결합된 콜라겐 겔은 변형되지 않은 콜라겐 겔에 비해 더 높은 대식 세포 침윤을 보였다. 또한 glutaraldehyde 가교 결합된 콜라겐 겔 세포는 M1 및 M2 대식 세포 마커를 모두 나타내지만 콜라겐겔의 세포는 M2 마커만 발현하였다.⁴⁰ 물질의 표면 특성은 대식 세포와 FBGC

부착 및 cytokine 생성²³뿐만 아니라 보체 활성화를 조절할 수 있기 때문에 면역 세포 활동에 결정적으로 중요한 것으로 나타났다.⁷⁵ 소수성 부위의 노출은 수용성 용액에서 독성 및 비생산적 응집체를 형성하는 경향이 있기 때문에 소수성은 보편적인 위험 신호 관련 분자 패턴(danger signal-associated molecular pattern)으로 연구되어 왔다. 많은 면역 자극제는 소수성 또는 소수성 영역을 함유한다.⁷⁶ 또한 금 나노 입자의 표면에 존재하는 머리 부위의 소수성에 따라 비장 세포에 의한 cytokine 유전자 발현이 증가한다.⁷⁷

3. 물리적 특성

물질의 물리적인 구조와 특성은 특정 면역반응을 유도하기 위해 설계될 수 있다. 지형적인 신호나 다른 크기의 형태는 대식 세포의 부착, 형태 및 TNF- α 나 VEGF 같은 요소의 분비에 영향을 줄 수 있다.⁷⁸ 추가적으로 지형적인 신호는 *in vitro* 상에서^{79,80} 인간과 쥐의 대식 세포의 분극화에 영향을 주는 것으로 밝혀졌고 이것은 *in vivo* 상에서 외부 물질 반응과 변형된 조직 구성과 연관이 되어 있다.^{80,81} 또한 이 신호는 대식 세포의 분극화를 변화시키는 것처럼 세포의 형태를 조절하는데 길어진 형태의 대식 세포는 M2 분극화가 더 되는 경향이 있어 이는 액틴과 액틴/마이오신 수축성에 의존된다.⁸² Macroporous PLGA 지지체의 기계적 성질과 결합한 공극(microporous) 구조는 면역계에 대한 수지상 세포의 증가를 유도하는 것으로 밝혀졌다.⁸³ 심장 조직의 공학에 있어서 구멍 크기가 30-40 μ m인 collagen-modified poly(2-hydroxyethylmethacrylate-co-methacrylic acid) (pHEMA-co-MAA) hydrogel은 다른 구멍 크기에 비해 강화된 혈관 신생 및 섬유증 감소를 보였고 이는 scaffold 관련 대식 세포에 있어 증가된 M2 마커의 발현도와 관련이 있다.⁸⁴ pHEMA hydrogel을 이용한 다른 연구는 신생 혈관 형성을 지지하는 것으로 밝혀졌으나,⁸⁵ 다공성 내부 구조에서 M1 대식 세포의 분극이 증가하는 대신 서로 다른 크기의 구멍의 겔이 혈관 형성의 강화와 상관관계가 있는 것으로 밝혀졌다.⁸⁶ 이 외관상으로 상충되는 결과는 M1 및 M2 대식 세포 모두 혈관 신생에 중요한 사실을 알 수 있다.⁴⁰ 재료에 의해 전달되는 기계적 신호 역시 면역 세포에 영향을 줄 수 있는데 이는 인간의 말초 혈액 단핵 세포의 M1 및 M2 표현형으로 분극화가 그들의 접착 기관에 가해진 주기적 변형의 양에 조절됨에 따라 가능하다.⁸⁷

4. 용해성과 접착력 신호의 수정

용해성 및 접착 신호의 전달 및 존재는 물질에 대한 면역 반응의 특이성 및 효능을 크게 향상시킬 수 있다. 전통적인 면역조절 물질은 염증을 줄이기 위해 생체 물질 코팅에서

dexamethasone과⁸⁸ nitric oxide와⁸⁹ 같은 항염증 약물의 전달에 초점을 맞추고 있다. 반대로 염증반응은 대식 세포 부착과 FBGC 형성에 영향을 미치는 RGD나 PHSRN같은 부착 인자의 존재에 따라 증진되고 조절될 수 있다.^{90,91} Cytokine, pathogen associated molecular patterns (PAMPs)와 항원을 이용한 물질의 캡슐화 및 기능화가 면역요법을 위해 면역 세포를 활성화시키는데 사용되어 왔다. 흑색종 마우스 모델에서 nanoscale liposomal polymeric gels로부터의 TGF- β 저해제 및 IL-2의 조절된 전달은 CD8+ T 세포의 활성화를 증가시킬 뿐만 아니라, 자연살해 세포의 활성화와 수의 증가 및 강력한 항종양 면역반응을 나타내는 것으로 밝혀졌다.⁹² *In situ* 상에서 GM-CSF, CpG, 그리고 종양 항원이 존재하는 scaffold 기반 물질은 수지상 세포를 끌어들이고 활성화하여 흑색종 퇴치를 위한 CD8+ T 세포에 의한 면역반응을 유도한다.⁷¹ 비슷하게 재료로부터 이러한 신호를 제시하는 방법은 면역 세포 매개 신생 혈관 형성을 유도하는데 효과적이다. 혈관 이식편에서 MCP-1이 방출되면서 성숙한 혈관으로 이식편을 개조하기 위해 단핵구를 유도하는 것으로 알려져 있다.⁹³ PLGA 박막으로부터 sphingosine 1-phosphate receptor 3의 작용제인 FTY720의 전달은 순환중인 anti-inflammatory monocytes (AMs)의 유도를 증가시키고, 부분적으로는 내피 세포로부터의 SDF-1 방출을 증가시키고, 상향 조절하고 AMs의 SDF-1 매개된 화학 주성을 강화시킨다. 증가된 AMs는 연조직에서의 세동맥 직경 확장 및 길이 밀도를 증가시킨다.⁹⁴ TLR 작용제의 존재 및 전달은 면역 세포의 혈관 신생 활성을 조절할 수도 있기 때문에 염증성 혈관 신생을 유도하는데 도움을 줄 수 있다.⁹⁵

요약과 미래 방향

요약하자면, 물질의 화학적 및 물리적 특성, 조성 그리고 가용성 및 접착 신호를 갖는 변형은 이물 반응을 정의하는데 결정적인 역할을 한다. 이러한 속성은 물질 부위에서 면역 세포의 모집 기능 및 표현형을 변경하여 혈관 형성을 유도하도록 합리적으로 설계 및 변조할 수 있다. M1/M2c 대식 세포, 수지상 세포, 호중구 및 비만 세포는 혈관 신생을 통해 새로운 혈관 형성을 촉진하는 반면 M2a/c 대식 세포, CD4+ T 세포 및 자연살해 세포는 기존의 혈관의 증식 또는 새롭게 형성된 혈관의 성숙을 유도하는 것으로 보인다. 앞으로 조직 공학 및 재생 의학의 신혈관 형성을 향상시키기 위한 면역조절 물질의 설계 및 활용에서 면역 세포가 혈관 형성에 기여하는 기전에 대해 더 잘 이해해야 하며 이 기능이 세포의 화학적, 물리적 미세환경을 어떻게 조절하는지가 중요하다. 지금까지 대부분의 연구는 상호관련

데이터를 제공하지만 원인과 결과를 입증하기엔 부족하다. 생체 적합 물질에서 용해성 신호(cytokine, 성장 인자, chemokines), 부착이나 지형적 신호, 기질의 강성 및 점탄성 같은 물리적 신호의 복합 효과 역시 탐구될 필요가 있다. 이 주제에 대한 현재 우리의 이해는 대부분 대식 세포와 M1/M2 패러다임의 역할에 한정되어 있다. 혈관 신생에서 Th1, Th2, Th17 및 T reg CD4+ T 세포와 같은 면역 세포 표현형의 역할은 잘 정의되어 있지 않다. 면역 세포 표현형 및 기능적 가소성⁹⁶에 대한 우리의 불완전한 이해 때문으로 생각한다. 면역학과 생체 물질과 혈관 신생의 상호작용은 여전히 새로운 연구 주제이며 면역 세포의 수송과 그 지역의 미세 환경을 보다 잘 제어할 수 있는 물질의 디자인이 중요해지고 있다. 예를 들어, 필요에 따라 인자를 전달할 수 있는 생체 적합 물질은 cytokine의 유효성은 전-염증성 환경에서 항-염증성, 전-상처 치유 환경으로의 전환에 어떻게 영향을 미치는지 연구하는데 유용할 수 있다.⁸ 이 시스템은 혈관 신생의 각 단계가 다른 면역 세포 표현형에 어떻게 영향을 받는지 연구할 수 있다.⁴⁰ 지금 면역 조절 물질에 대한 하나의 우려가 있다면 예상하지 못한 표적 외 염증 반응이다. 다양한 화학적, 기계적 및 구조적 자극을 결합할 수 있는 복잡성이 증가된 물질의 개발은 면역 세포기능을 유도하는데 더 많은 제어력을 제공할 수 있다. 염증의 조작을 통해 혈관 신생을 촉진시키기 위해 물질을 이용하는 한 가지 잠재적인 문제점은 많은 손상 부위가 이미 염증을 일으킬 수 있으며, 이는 면역 세포기능을 조절하는 물질의 능력을 손상시킬 수 있다. 허혈, 뼈 및 근육 손상과 같은 혈관 재생이 필요한 몇 가지 유형의 조직 손상은 특정 면역 세포의 모집 및 cytokine 프로파일을 특징으로 하는 염증 반응을 갖는다.⁹⁷⁻⁹⁹ 또한 이런 상처와 관련된 미생물 감염 및 외과 수술 또한 PAMPs의 존재에 의해 cytokine 생산 및 면역 세포 모집과 표현형을 조절할 수 있다. 이 신호는 면역조절 물질에 대한 바람직한 반응과 해롭거나 상충되는 염증성 프로파일을 유도할 수 있다. 이 분야의 장기적인 목적은 외인성 cytokine 또는 성장 인자를 포함하지 않고 설계된 물질만으로 혈관 형성을 촉진하는 것이다. 특정하고 바람직한 면역반응을 일으키기 위해 물질을 PRR 또는 PRR과의 조합을 사용하도록 선택하거나 디자인함으로써 우리가 원하는 신혈관 생성을 유도할 수 있을 것이다.

이해관계(Conflict of Interest)

저자들은 이 논문과 관련하여 이해관계의 충돌이 없음을 명시합니다.

REFERENCES

1. Niklason LE, Gao J, Abbott WM, Hirschi KK, Houser S, Marini R, et al. Functional arteries grown in vitro. *Science* 1999;284:489-93
2. Koffler J, Kaufman-Francis K, Shandalov Y, Egozi D, Pavlov DA, Landesberg A, et al. Improved vascular organization enhances functional integration of engineered skeletal muscle grafts. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:14789-94
3. Richardson TP, Peters MC, Ennett AB, Mooney DJ. Polymeric system for dual growth factor delivery. *Nat Biotechnol* 2001;19:1029-34
4. Silva EA, Kim ES, Kong HJ, Mooney DJ. Material-based deployment enhances efficacy of endothelial progenitor cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:14347-52
5. Franz S, Rammelt S, Scharnweber D, Simon JC. Immune responses to implants - a review of the implications for the design of immunomodulatory biomaterials. *Biomaterials* 2011;32:6692-709
6. DiPietro LA. Wound healing: the role of the macrophage and other immune cells. *Shock* 1995;4:233-40
7. Yang L, DeBusk LM, Fukuda K, Fingleton B, Green-Jarvis B, Shyr Y, et al. Expansion of myeloid immune suppressor Gr⁺CD11b⁺ cells in tumor-bearing host directly promotes tumor angiogenesis. *Cancer Cell* 2004;6:409-21
8. Kearney CJ, Mooney DJ. Macroscale delivery systems for molecular and cellular payloads. *Nat Mater* 2013;12:1004-17
9. Drury JL, Mooney DJ. Hydrogels for tissue engineering: scaffold design variables and applications. *Biomaterials* 2003;24:4337-51
10. Rowley JA, Madlambayan G, Mooney DJ. Alginate hydrogels as synthetic extracellular matrix materials. *Biomaterials* 1999;20:45-53
11. Lutolf MP, Raeber GP, Zisch AH, Tirelli N, Hubbell JA. Cell-responsive synthetic hydrogels. *Adv Mater* 2003;15:888-92
12. Mann BK, Schmedlen RH, West JL. Tethered-TGF-beta increases extracellular matrix production of vascular smooth muscle cells. *Biomaterials* 2001;22:439-44
13. Lutolf MP, Weber FE, Schmoekel HG, Schense JC, Kohler T, Müller R, et al. Repair of bone defects using synthetic mimetics of collagenous extracellular matrices. *Nat Biotechnol* 2003;21:513-8
14. Discher DE, Janmey P, Wang YL. Tissue cells feel and respond to the stiffness of their substrate. *Science* 2005;310:1139-43
15. Huebsch N, Arany PR, Mao AS, Shvartsman D, Ali OA, Bencherif SA, et al. Harnessing traction-mediated manipulation of the cell/matrix interface to control stem-cell fate. *Nat Mater* 2010;9:518-26
16. Lee KY, Peters MC, Anderson KW, Mooney DJ. Controlled growth factor release from synthetic extracellular matrices. *Nature* 2000;408:998-1000
17. Zhao X, Kim J, Cezar CA, Huebsch N, Lee K, Bouhadir K, et al. Active scaffolds for on-demand drug and cell delivery. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:67-72
18. Alsberg E, Kong HJ, Hirano Y, Smith MK, Albeiruti A, Mooney DJ. Regulating bone formation via controlled scaffold degradation. *J Dent Res* 2003;82:903-8
19. Druecke D, Langer S, Lamme E, Pieper J, Ugarkovic M, Steinau HU, et al. Neovascularization of poly(ether ester) block-copolymer scaffolds in vivo: long-term investigations using intravital fluorescent microscopy. *J Biomed Mater Res A* 2004;68:10-8
20. Nikkhah M, Edalat F, Manoucheri S, Khademhosseini A. Engineering microscale topographies to control the cell-substrate interface. *Biomaterials* 2012;33:5230-46
21. Tang L, Jennings TA, Eaton JW. Mast cells mediate acute inflammatory responses to implanted biomaterials. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:8841-6
22. Zdzilek J, Eaton JW, Tang L. Histamine release and fibrinogen adsorption mediate acute inflammatory responses to biomaterial implants in humans. *J Transl Med* 2007;5:31
23. Jones JA, Chang DT, Meyerson H, Colton E, Kwon IK, Matsuda T, et al. Proteomic analysis and quantification of cytokines and chemokines from biomaterial surface-adherent macrophages and foreign body giant cells. *J Biomed Mater Res A* 2007;83:585-96
24. Mantovani A, Sica A, Sozzani S, Allavena P, Vecchi A, Locati M. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends Immunol* 2004;25:677-86
25. Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat Rev Immunol* 2008;8:958-69
26. Anderson JM, Rodriguez A, Chang DT. Foreign body reaction to biomaterials. *Semin Immunol* 2008;20:86-100
27. Silvestre JS, Mallat Z, Tedgui A, Lévy BI. Post-ischaemic neovascularization and inflammation. *Cardiovasc Res* 2008;78:242-9
28. la Sala A, Pontecorvo L, Agresta A, Rosano G, Stabile E. Regulation of collateral blood vessel development by the innate and adaptive immune system. *Trends Mol Med* 2012;18:494-501
29. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002;420:860-7
30. Sunderkötter C, Steinbrink K, Goebeler M, Bhardwaj R, Sorg C. Macrophages and angiogenesis. *J Leukoc Biol* 1994;55:410-22
31. Hunt TK, Knighton DR, Thakral KK, Goodson WH 3rd, Andrews WS. Studies on inflammation and wound healing: angiogenesis and collagen synthesis stimulated in vivo by resident and activated wound macrophages. *Surgery* 1984;96:48-54
32. Lin EY, Li JF, Gnatovskiy L, Deng Y, Zhu L, Grzesik DA, et al. Macrophages regulate the angiogenic switch in a mouse model of breast cancer. *Cancer Res* 2006;66:11238-46

33. Fantin A, Vieira JM, Gestri G, Denti L, Schwarz Q, Prykhodzij S, et al. Tissue macrophages act as cellular chaperones for vascular anastomosis downstream of VEGF-mediated endothelial tip cell induction. *Blood* 2010;116:829-40
34. Heil M, Ziegelhoeffer T, Pipp F, Kostin S, Martin S, Clauss M, et al. Blood monocyte concentration is critical for enhancement of collateral artery growth. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;283:H2411-9
35. Khmelevski E, Becker A, Meinertz T, Ito WD. Tissue resident cells play a dominant role in arteriogenesis and concomitant macrophage accumulation. *Circ Res* 2004;95:E56-64
36. Heil M, Ziegelhoeffer T, Wagner S, Fernández B, Helisch A, Martin S, et al. Collateral artery growth (arteriogenesis) after experimental arterial occlusion is impaired in mice lacking CC-chemokine receptor-2. *Circ Res* 2004;94:671-7
37. Willenborg S, Lucas T, van Loo G, Knipper JA, Krieg T, Haase I, et al. CCR2 recruits an inflammatory macrophage subpopulation critical for angiogenesis in tissue repair. *Blood* 2012;120:613-25
38. Mantovani A, Sozzani S, Locati M, Allavena P, Sica A. Macrophage polarization: tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes. *Trends Immunol* 2002;23:549-55
39. Takeda Y, Costa S, Delamarre E, Roncal C, Leite de Oliveira R, Squadrito ML, et al. Macrophage skewing by Phd2 haploinsufficiency prevents ischaemia by inducing arteriogenesis. *Nature* 2011;479:122-6
40. Spiller KL, Anfang RR, Spiller KJ, Ng J, Nakazawa KR, Daulton JW, et al. The role of macrophage phenotype in vascularization of tissue engineering scaffolds. *Biomaterials* 2014;35:4477-88
41. Curiel TJ, Cheng P, Mottram P, Alvarez X, Moons L, Evdemon-Hogan M, et al. Dendritic cell subsets differentially regulate angiogenesis in human ovarian cancer. *Cancer Res* 2004;64:5535-8
42. Conejo-Garcia JR, Benencia F, Courreges MC, Kang E, Mohamed-Hadley A, Buckanovich RJ, et al. Tumor-infiltrating dendritic cell precursors recruited by a beta-defensin contribute to vasculogenesis under the influence of Vegf-A. *Nat Med* 2004;10:950-8
43. Riboldi E, Musso T, Moroni E, Urbinati C, Bernasconi S, Rusnati M, et al. Cutting edge: proangiogenic properties of alternatively activated dendritic cells. *J Immunol* 2005;175:2788-92
44. Sozzani S, Rusnati M, Riboldi E, Mitola S, Presta M. Dendritic cell-endothelial cell cross-talk in angiogenesis. *Trends Immunol* 2007;28:385-92
45. Hao Q, Chen Y, Zhu Y, Fan Y, Palmer D, Su H, et al. Neutrophil depletion decreases VEGF-induced focal angiogenesis in the mature mouse brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007;27:1853-60
46. Ohki Y, Heissig B, Sato Y, Akiyama H, Zhu Z, Hicklin DJ, et al. Granulocyte colony-stimulating factor promotes neovascularization by releasing vascular endothelial growth factor from neutrophils. *FASEB J* 2005;19:2005-7
47. Nozawa H, Chiu C, Hanahan D. Infiltrating neutrophils mediate the initial angiogenic switch in a mouse model of multistage carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:12493-8
48. Norrby K. Mast cells and angiogenesis. *APMIS* 2002;110:355-71
49. Puxeddu I, Alian A, Piliponsky AM, Ribatti D, Panet A, Levi-Schaffer F. Human peripheral blood eosinophils induce angiogenesis. *Int J Biochem Cell Biol* 2005;37:628-36
50. Blair RJ, Meng H, Marchese MJ, Ren S, Schwartz LB, Tonnesen MG, et al. Human mast cells stimulate vascular tube formation. Tryptase is a novel, potent angiogenic factor. *J Clin Invest* 1997;99:2691-700
51. Gruber BL, Marchese MJ, Suzuki K, Schwartz LB, Okada Y, Nagase H, et al. Synovial procollagenase activation by human mast cell tryptase dependence upon matrix metalloproteinase 3 activation. *J Clin Invest* 1989;84:1657-62
52. Stack MS, Johnson DA. Human mast cell tryptase activates single-chain urinary-type plasminogen activator (pro-urokinase). *J Biol Chem* 1994;269:9416-9
53. Benítez-Bribiesca L, Wong A, Utrera D, Castellanos E. The role of mast cell tryptase in neoangiogenesis of premalignant and malignant lesions of the uterine cervix. *J Histochem Cytochem* 2001;49:1061-2
54. Ribatti D, Vacca A, Marzullo A, Nico B, Ria R, Roncali L, et al. Angiogenesis and mast cell density with tryptase activity increase simultaneously with pathological progression in B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *Int J Cancer* 2000;85:171-5
55. Heissig B, Rafii S, Akiyama H, Ohki Y, Sato Y, Rafael T, et al. Low-dose irradiation promotes tissue revascularization through VEGF release from mast cells and MMP-9-mediated progenitor cell mobilization. *J Exp Med* 2005;202:739-50
56. Freeman MR, Schneck FX, Gagnon ML, Corless C, Soker S, Niknejad K, et al. Peripheral blood T lymphocytes and lymphocytes infiltrating human cancers express vascular endothelial growth factor: a potential role for T cells in angiogenesis. *Cancer Res* 1995;55:4140-5
57. Couffinhal T, Silver M, Kearney M, Sullivan A, Witzensbichler B, Magner M, et al. Impaired collateral vessel development associated with reduced expression of vascular endothelial growth factor in ApoE^{-/-} mice. *Circulation* 1999;99:3188-98
58. Blotnick S, Peoples GE, Freeman MR, Eberlein TJ, Klagsbrun M. T lymphocytes synthesize and export heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor and basic fibroblast growth factor, mitogens for vascular cells and fibroblasts: differential production and release by CD4⁺ and CD8⁺ T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:2890-4
59. Stabile E, Kinnaird T, la Sala A, Hanson SK, Watkins C, Campia U, et al. CD8⁺ T lymphocytes regulate the arteriogenic response to ischemia by infiltrating the site of collateral vessel development and recruiting CD4⁺ mononuclear cells through

- the expression of interleukin-16. *Circulation* 2006;113:118-24
60. Stabile E, Burnett MS, Watkins C, Kinnaird T, Bachis A, la Sala A, et al. Impaired arteriogenic response to acute hindlimb ischemia in CD4-knockout mice. *Circulation* 2003;108:205-10
61. van Weel V, Toes RE, Seghers L, Deckers MM, de Vries MR, Eilers PH, et al. Natural killer cells and CD4+ T-cells modulate collateral artery development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:2310-8
62. Mor F, Quintana FJ, Cohen IR. Angiogenesis-inflammation cross-talk: vascular endothelial growth factor is secreted by activated T cells and induces Th1 polarization. *J Immunol* 2004;172:4618-23
63. Hellingman AA, Zwaginga JJ, van Beem RT, TeRM/Smart Mix Consortium, Hamming JF, Fibbe WE, et al. T-cell-pre-stimulated monocytes promote neovascularisation in a murine hind limb ischaemia model. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;41:418-28
64. van Beem RT, Noort WA, Voermans C, Kleijer M, ten Brinke A, van Ham SM, et al. The presence of activated CD4(+) T cells is essential for the formation of colony-forming unit-endothelial cells by CD14(+) cells. *J Immunol* 2008;180:5141-8
65. Li WA, Mooney DJ. Materials based tumor immunotherapy vaccines. *Curr Opin Immunol* 2013;25:238-45
66. Mokarram N, Bellamkonda RV. A perspective on immunomodulation and tissue repair. *Ann Biomed Eng* 2014;42:338-51
67. Hirosue S, Kourtis IC, van der Vlies AJ, Hubbell JA, Swartz MA. Antigen delivery to dendritic cells by poly(propylene sulfide) nanoparticles with disulfide conjugated peptides: Cross-presentation and T cell activation. *Vaccine* 2010;28:7897-906
68. Chen W, Jin W, Hardegen N, Lei KJ, Li L, Marinos N, et al. Conversion of peripheral CD4+CD25- naive T cells to CD4+CD25+ regulatory T cells by TGF-beta induction of transcription factor Foxp3. *J Exp Med* 2003;198:1875-86
69. Harel-Adar T, Ben Mordechai T, Amsalem Y, Feinberg MS, Leor J, Cohen S. Modulation of cardiac macrophages by phosphatidylserine-presenting liposomes improves infarct repair. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:1827-32
70. Zhou X, Luo YC, Ji WJ, Zhang L, Dong Y, Ge L, et al. Modulation of mononuclear phagocyte inflammatory response by liposome-encapsulated voltage gated sodium channel inhibitor ameliorates myocardial ischemia/reperfusion injury in rats. *PLoS One* 2013;8:e74390
71. Ali OA, Huebsch N, Cao L, Dranoff G, Mooney DJ. Infection-mimicking materials to program dendritic cells in situ. *Nat Mater* 2009;8:151-8
72. Yoshida M, Mata J, Babensee JE. Effect of poly(lactic-co-glycolic acid) contact on maturation of murine bone marrow-derived dendritic cells. *J Biomed Mater Res A* 2007;80:7-12
73. Rücker M, Laschke MW, Junker D, Carvalho C, Schramm A, Mülhaupt R, et al. Angiogenic and inflammatory response to biodegradable scaffolds in dorsal skinfold chambers of mice. *Biomaterials* 2006;27:5027-38
74. Chan G, Mooney DJ. Ca(2+) released from calcium alginate gels can promote inflammatory responses in vitro and in vivo. *Acta Biomater* 2013;9:9281-91
75. Thomas SN, van der Vlies AJ, O'Neil CP, Reddy ST, Yu SS, Giorgio TD, et al. Engineering complement activation on polypropylene sulfide vaccine nanoparticles. *Biomaterials* 2011;32:2194-203
76. Seong SY, Matzinger P. Hydrophobicity: an ancient damage-associated molecular pattern that initiates innate immune responses. *Nat Rev Immunol* 2004;4:469-78
77. Moyano DF, Goldsmith M, Solfield DJ, Landesman-Milo D, Miranda OR, Peer D, et al. Nanoparticle hydrophobicity dictates immune response. *J Am Chem Soc* 2012;134:3965-7
78. Chen S, Jones JA, Xu Y, Low HY, Anderson JM, Leong KW. Characterization of topographical effects on macrophage behavior in a foreign body response model. *Biomaterials* 2010;31:3479-91
79. Barth KA, Waterfield JD, Brunette DM. The effect of surface roughness on RAW 264.7 macrophage phenotype. *J Biomed Mater Res A* 2013;101:2679-88
80. Bota PC, Collie AM, Puolakkainen P, Vernon RB, Sage EH, Ratner BD, et al. Biomaterial topography alters healing in vivo and monocyte/macrophage activation in vitro. *J Biomed Mater Res A* 2010;95:649-57
81. Chehroudi B, Ghrebi S, Murakami H, Waterfield JD, Owen G, Brunette DM. Bone formation on rough, but not polished, subcutaneously implanted Ti surfaces is preceded by macrophage accumulation. *J Biomed Mater Res A* 2010;93:724-37
82. McWhorter FY, Wang T, Nguyen P, Chung T, Liu WF. Modulation of macrophage phenotype by cell shape. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:17253-8
83. Kim J, Li WA, Sands W, Mooney DJ. Effect of pore structure of macroporous poly(lactide-co-glycolide) scaffolds on the in vivo enrichment of dendritic cells. *ACS Appl Mater Interfaces* 2014;6:8505-12
84. Madden LR, Mortisen DJ, Sussman EM, Dupras SK, Fugate JA, Cuy JL, et al. Proangiogenic scaffolds as functional templates for cardiac tissue engineering. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:15211-6
85. Bhrany AD, Irvin CA, Fujitani K, Liu Z, Ratner BD. Evaluation of a sphere-templated polymeric scaffold as a subcutaneous implant. *JAMA Facial Plast Surg* 2013;15:29-33
86. Sussman EM, Halpin MC, Muster J, Moon RT, Ratner BD. Porous implants modulate healing and induce shifts in local macrophage polarization in the foreign body reaction. *Ann Biomed Eng* 2014;42:1508-16
87. Ballotta V, Driessen-Mol A, Bouten CV, Baaijens FP. Strain-dependent modulation of macrophage polarization within scaffolds. *Biomaterials* 2014;35:4919-28
88. Patil SD, Papadimitrakopoulos F, Burgess DJ. Dexamethasone-

- loaded poly(lactic-co-glycolic) acid microspheres/poly(vinyl alcohol) hydrogel composite coatings for inflammation control. *Diabetes Technol Ther* 2004;6:887-97
89. Hetrick EM, Prichard HL, Klitzman B, Schoenfisch MH. Reduced foreign body response at nitric oxide-releasing subcutaneous implants. *Biomaterials* 2007;28:4571-80
90. Kao WJ, Lee D. In vivo modulation of host response and macrophage behavior by polymer networks grafted with fibronectin-derived biomimetic oligopeptides: the role of RGD and PHSRN domains. *Biomaterials* 2001;22:2901-9
91. Kao WJ, Lee D, Schense JC, Hubbell JA. Fibronectin modulates macrophage adhesion and FBGC formation: the role of RGD, PHSRN, and PRRARV domains. *J Biomed Mater Res* 2001;55:79-88
92. Park J, Wrzesinski SH, Stern E, Look M, Criscione J, Ragheb R, et al. Combination delivery of TGF- β inhibitor and IL-2 by nanoscale liposomal polymeric gels enhances tumour immunotherapy. *Nat Mater* 2012;11:895-905
93. Roh JD, Sawh-Martinez R, Brennan MP, Jay SM, Devine L, Rao DA, et al. Tissue-engineered vascular grafts transform into mature blood vessels via an inflammation-mediated process of vascular remodeling. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:4669-74
94. Awojoodu AO, Ogle ME, Sefcik LS, Bowers DT, Martin K, Brayman KL, et al. Sphingosine 1-phosphate receptor 3 regulates recruitment of anti-inflammatory monocytes to microvessels during implant arteriogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:13785-90
95. Pinhal-Enfield G, Ramanathan M, Hasko G, Vogel SN, Salzman AL, Boons GJ, et al. An angiogenic switch in macrophages involving synergy between Toll-like receptors 2, 4, 7, and 9 and adenosine A(2A) receptors. *Am J Pathol* 2003;163:711-21
96. Galli SJ, Borregaard N, Wynn TA. Phenotypic and functional plasticity of cells of innate immunity: macrophages, mast cells and neutrophils. *Nat Immunol* 2011;12:1035-44
97. Jin R, Yang G, Li G. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: role of inflammatory cells. *J Leukoc Biol* 2010;87:779-89
98. Mountziaris PM, Mikos AG. Modulation of the inflammatory response for enhanced bone tissue regeneration. *Tissue Eng Part B Rev* 2008;14:179-86
99. Tidball JG. Inflammatory processes in muscle injury and repair. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005;288:R345-53