REVIEW ARTICLE

ISSN 2508-190X

CLL 8(1):1-7, 2023

www.kslymph.or.kr

림프부종 치료 및 예방을 위한 인공림프구조물의 혁신

서울아산병원 의공학연구소

천 화 영

Innovative Artificial Lymphatic Structures for Lymphedema Treatment and Prevention

Hwayeong Cheon, PhD

Biomedical Engineering Research Center, Asan Medical Center, Seoul, Republic of Korea

Lymphedema, a condition resulting from lymphatic system damage, leads to swelling, pain, and limited movement. Traditional treatments, including complex decongestive therapy and surgeries, often fail to provide complete recovery. Research into artificial lymphatic structures, which is a new strategy of lymphedema treatment, aims to improve treatment by providing substitute pathways and promoting lymphangiogenesis, restoring the lymphatic system's structure and function. These structures hold great promise for patients, potentially reducing the chronic physical and psychological burden of lymphedema. However, challenges remain in ensuring long-term safety, biocompatibility, cost-effectiveness, and developing personalized treatments. Collaboration among researchers from various fields is crucial for advancing this research and developing innovative treatment methods to benefit lymphedema patients.

Key Words: Lymphedema · Lymphatic System · Lymphangiogenesis · Artificial Organs

서 론

림프부종은 림프계의 손상이나 기능 저하로 인해 림프액의 이동 및 혈류로의 빠른 반환이 어려워져 근처 조직에 축적되는 질환이다. 이 질환은 팔, 다리, 목, 가슴 등 다양한 부위의 부종과 통증 움직임 제한 등을 유발하며, 장기적으로 섬유화와 이로 인한 조직 변형, 봉와직염과 같은 감염성 합병증을 초래할 수 있다[1,2]. 특히 암 치료 과정 중 림프절 제거나 방사선 치료와 같은 요인들이 림프부종 발병을 촉진시키는 주된 원인 중 하나이다. 이러한 요인은 림프 배출을 막는 물리적인 장애가 되면서 체내 림프액의 원활한 배출이 방해받는다. 결과적으로 간질액 축적으로 인한 생리학적 변화도 동반되어 림프계의 기능 저하와 조직학적 변화가 일어나는 것이 주요한 발병 기전으로 알려져 있다. 현재 임상에서 활용되는 림프부종 치료법은 압박 치료, 림프마사지, 운동요법 등을 포함한 복합림프물리치료(complex decongestive therapy)와 기능적(림프정맥문합술; lymphatico-venular anastomosis, 혈관화림프절이식술; vascularized lymph node transfer)/비기능적 수술법(피부지방절제술, 지방흡입술)이 있으나, 이러한 치료법들은 림프부종을 완전히 치료하기 어려운 경우가 있다[3-7]. 특히, 림프부종이 만성화된 경우에는 상당한 시간과 노력을 투자해야 하며, 대부분의 치료법의 효과가 미미하여 일생 동안 완치가 어려울 수 있다[8,9]. 이에 따라, 현재 림프부종 치료법의 개선을 위해 새로운 기술에 대한 연구가 지속해서 진행되고 있는데, 그 중 하나가 인공림프구조물 이식이다.

▸ Received: April 6, 2023, ▸ Accepted: May 19, 2023

Address for correspondence: **Hwayeong Cheon,** PhD
Biomedical Engineering Research Center, Asan Medical Center, 88, Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Republic of Korea
Tel: +82-2-3010-5824
E-mail: cheonhwayeong@gmail.com

인공림프구조물을 이용한 림프부종 치료 및 예방은 손상된 림프계를 대체하는 인공 장기로서, 림프 경로(pathway) 역할과 림프관신생(lymphangiogenesis)을 도와 림프계의 구조와 기능을 회복시키는 지지대(scaffold)의 역할에 초점을 맞추고 있다. 지금까지 대부분의 림프부종 치료 기술이 림프관신생을 촉진시키는 지지대 역할에 집중되어 있었다면 최근 인공림프구조물 연구는 두 가지 역할을 복합적으로 수행하는 방향으로 개발되고 있다.

본 론

1. 인공림프구조물의 개발 배경

림프계는 혈류계와는 다르게 심장과 같이 체액 이동의 원동력이 되는 기관이 중추적 형태로 존재하지 않고, 집합 림프관을 둘러싼 평활근의 수축운동과 림프관 근처의 골격근의 압력을 바탕으로 관내 판막을 통해 한 방향 흐름을 유지하는 지엽적 형태이다. 그렇기 때문에 부분적인 손상은 피부와 피하에 그물망처럼 퍼져 있는 림프계의 구조 덕분에 림프액의 우회와 손상된 림프관의 재생을 통해 림프 순환 자체에 영향은 미미하다. 그러나 광범위한 손상이 일어날 경우 림프액이 배출될 수 있는 통로가 부족해지면서 생성/배출량의 불균형이 발생해 조직에서의 간질액 저류가 발생한다. 이러한 간질액 혹은 림프액의 저류는 림프계 내부 압력 상승과 림프 기능 부전 혹은 저하를 일으켜 간질액 저류를 더 악화시키는 악순환이 발생하게 된다. 림프액 흐름이라는 물리적인 상태가 림프관신생과 밀접한 관련이 있으므로 이러한 악순환이 주요한 림프부종의 생리학적인 기전이다[10]. 특히 최근 연구에 따르면 림프관신생에 관여하는 주요한 유전자 중 하나인 Piezo1 유전자의 역할에 의해 림프액의 흐름이 림프관신생에 어떻게 영향을 주는지가 밝혀졌다[11-13]. Piezo1은 기계적인 압력에 반응하는 이온 채널을 코딩하는 유전자로 세포의 기계적인 감각과 관련된 기능을 담당하며, 특히 혈관 내피세포(vascular endothelial cells)와 림프관 내피세포(lymphatic endothelial cells)에서 많이 발견된다. 림프관신생에서 이 유전자가 중요한 이유는 내피세포의 기계적 감수성, 즉 체액 흐름에 의해 유전자가 활성화되는데 Piezo1의 활성화가 림프관 성장과 발달, 재생을 조절하는 역할을 수행하기 때문이다[13]. 이것은 반대로 림프계 손상으로 림프액의 흐름이 멈출 경우 Piezo1의 활성이 약화되고 림프관신생 및 림프 기능 저하가 일어날 수 있다는 것을 의미한다. 림프액의 흐름 지속은 거시적인 관점에서 체액의 순환이라는 의미가 있지만 미시적인 관점에서도 림프계의 구조 및 기능 유지라는 측면에서 중요성이 있으며, 이러한 관점에서 인공림프구조물 연구가 시작된다(Fig. 1). 인공림프구조물은 저류된 림프액이 아직 림프 기능이 유지되는

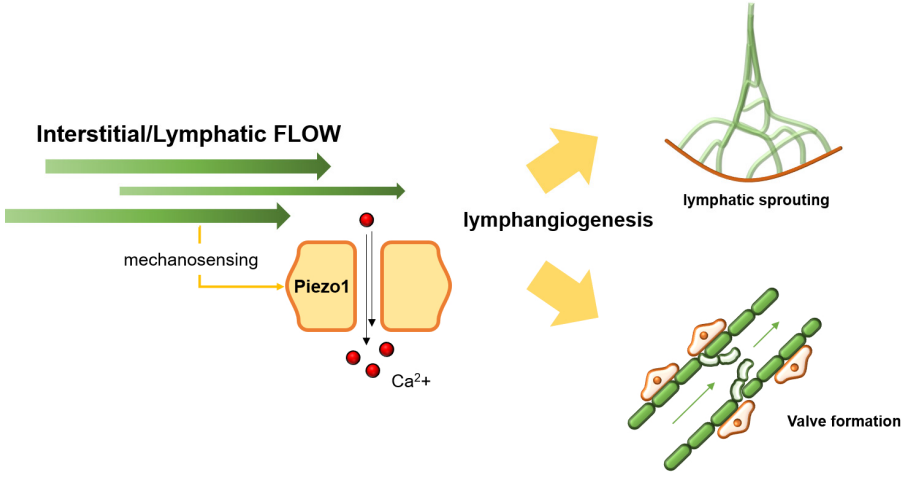


Fig. 1. The flow of interstitial fluid or lymphatic fluid activates the mechanoreceptor Piezo1, which in turn influences lymphangiogenesis and the formation of lymphatic valves. Therefore, the mechanical fluid flow within the lymphatic system is a crucial factor influencing lymphatic regeneration.

영역으로 배출될 수 있는 통로를 인공적으로 확보하여 림프액 저류와 림프 기능 저하 사이에 발생하는 악순환의 고리를 끊고 림프부종의 진행을 막고 림프 순환을 회복하는데 목적을 두고 있다. 또한 림프액이 흐르는 통로는 Piezo1이 활성화될 수 있는 공간이 되기 때문에 림프계에 친화적인 환경을 제공함으로써 림프관신생을 유도하는 공간도 될 수 있다.

2. 인공림프구조물 개발 사례

최초 인공림프구조물 연구는 1908년 Handley WS가 명주실(silk threads)을 림프부종이 발생한 환자의 상지 피부조직에 삽입하여 실을 통해 림프액이 배출되도록 한 수술이다[14]. 명주실은 항혈전성 소재로 소구경 인공혈관 연구에서도 활용되고 있어 이를 응용한 연구였으나 실 주변의 감염과 실의 이탈 문제로 더 이상 시행되고 있지 않다. 미국 Stanford University과 UCSF 연구팀은 명주실의 아이디어를 바탕으로 감염이나 염증을 줄이기 위해 생체친화적 소재인 콜라겐(collagen) 매트릭스(matrix)를 이용하여 실 형태의 인공구조물을 개발하였다. 콜라겐은 생체적합적이고 면역원성반응을 최소화할 수 있는 소재이다. 이 인공구조물은 전임상 연구와 임상 연구를 통해 FDA 승인을 받고 BioBridge®라는 상표명으로 산업화에 최초로 성공하였다. Biobridge®는 구조 자체가 다공성 나노파이버로 구성되어 있어 파이버 사이 공간을 통해 모세관 현상으로 림프액의 이동할 수 있으며 림프관 재생도 유도할 수 있는 것으로 보고되고 있다. BioBridge®는 다년간의 연구를 통해 림프부종 완화를 보여주는 다양한 연구 결과들을 내놓고 있으며, 임상에서도 림프부종 환자들에 적용하여 현재도 꾸준하게 발전되면서 임상 사례를 쌓아가고 있다[15-18].

최근에는 영국 Imperial Collage에서 Faciliflow라는 제품 이름으로 SETHA 기업과 함께 이식형 인공림프구조물 개발에 착수하였다. 이 구조물은 BioBridge®와는 다르게 림프절 절제술에 의해 절제되는 림프절 구간에 이식하여 림프절 절제술에 의해 단절되는 림프액의 흐름을 유지시키는데 목적을 두고 있다. 의료용 폴리우레탄(polyurethane)으로 림프절 크기로 제작된 Faciliflow는 내부에 몇 개의 채널을 포함하고 있어 이 채널을 통해 약물 방출과 림프관신생을 유도하는 것을 목표로 하고 있다. 폴리우레탄은 항혈전성 생체적합적 물질로

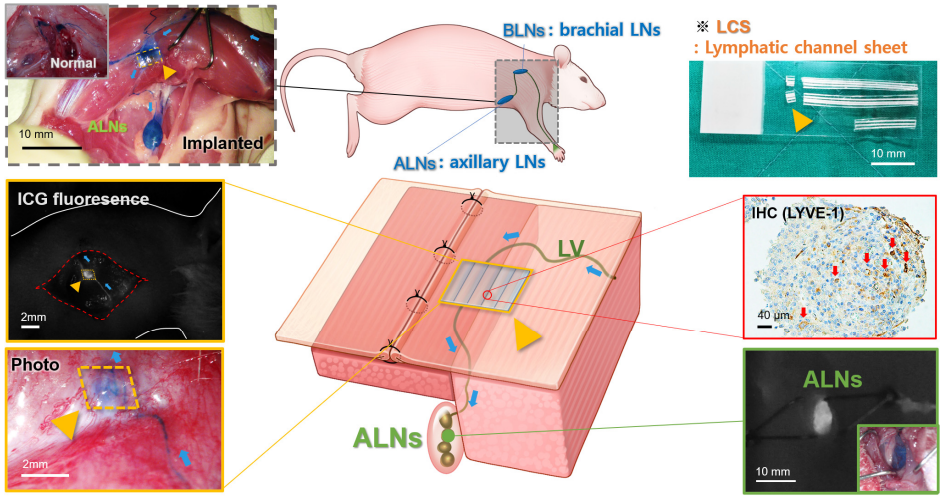


Fig. 2. The study results on the restoration of lymphatic flow in an animal model with removed axillary lymph nodes, after implanting a lymphatic channel sheet (LCS). Lymphangiogenesis occurred within the channels included in the LCS, connecting the proximal lymph nodes (axillary lymph nodes) that were severed from the distal part to the proximal region. As a result, lymphatic flow damaged by lymph node dissection was restored by implanting the LCS (Reproduced under the Creative Commons Attribution license from Cheon H, Gelvosa MN, Kim SA, Song HY, and Jeon JY (2022) Lymphatic channel sheet of poly-dimethylsiloxane for preventing secondary lymphedema in the rat upper limb model. Bioeng. Transl. Med. 8(1):e10371[20]).

Table 1. A comparison of existing studies on artificial lymphatic structures.

	Materials	Research stage	Structure	Results	Reference
Silk threads	silk	clinical	one-dimensional structure in the form of a thread	· reducing swelling · infection around the thread and detachment problems	[14]
Biobridge™	collagen matrix fiber	clinical preclinical	one-dimensional structure in the form of a thread	· reducing swelling · enhancing lymphangiogenesis · reducing extracellular fluid accumulation	[15-18]
Faciliflow	polyurethane	clinical preclinical (net peer reviewed)	bulk form containing multiple channels inside	· restoring lymphatic flow in 6 of 11 rats · lymphangiogenesis close to the implant surface	[19]
Lymphatic channel sheet (LCS)	polydimethylsiloxane (PDMS)	preclinical	two-dimensional planar shape containing multiple microchannels inside	· reducing swelling in rats by over 90% · restoring lymphatic flow · lymphangiogenesis and angiogenesis inside the microchannels	[20]

다양한 인공장기를 개발하는데 사용되고 있는 범용적인 소재이다. 현재까지 기초적인 전임상 연구를 수행하고 있으며 영국 국립보건연구원(National Institute for Health and Care Research)의 의료기술 중점 지원 프로그램인 혁신을 위한 발명(Invention for Innovation, i4i) 사업의 지원으로 빠르게 산업화를 이룰 것으로 예상된다[19].

국내에서는 서울아산병원이 유일하게 관련 연구를 보고하고 있다. 서울아산병원은 폴리디메틸실록산(polydimethylsiloxane)을 이용하여 내부에 마이크로 채널을 포함하고 있는 림프채널시트(lymphatic channel sheet; LCS)를 개발하여 전임상 연구에 성공하였다. 폴리디메틸실록산은 주로 반도체 공정에서 미세구조체를 만드는데 사용되는 물질로 다양한 형태와 경도의 미세구조체를 제작하는데 사용할 수 있으면서도, 과거에는 성형수술의 보형물로 사용될 정도로 생체적합적 소재이다. 기본적으로 소수성(hydrophobic) 물질로 항혈전성을 가지고 있으며 생체조직과 비슷한 영률(Young's modulus)을 가지고 있어 주변 근육 움직임에 영향을 많이 받는 림프계 장기를 모사하는데 적합하다. 더욱이 나노-마이크로 급 공정에 사용될 정도로 미세 구조를 제작하는데 유리하므로 내부 판막과 같은 기능 구조를 재연하는 것이 가능하다. 서울아산병원의 최근 연구에서는 림프절을 절제한 소동물 모델에 림프채널시트를 이식하여 림프액 통로로서의 역할과 림프관신생 지시대로서의 역할을 조사하였다. 실험 결과 림프채널시트 내부 채널에 마이크로 림프관과 혈관이 다수 재생되어 림프 흐름을 채널 내부로 유지하는 것을 확인하였으며 대부분의 동물모델에서 림프부종 완화 효과를 확인하였다(Fig. 2)[20]. 본 연구에서 흥미로운 점은 지속적인 림프 흐름과 Piezo1의 역할이 거시적 관점에서 입증되었다는 것이며, 림프부종 완화를 위한 인공림프구조물 개발에서는 림프액 통로로서의 역할이 중요하다는 것을 전임상 연구에서 입증했다는 것이다. 이처럼 인공림프구조물 연구는 일종의 인공장기로써 소실된 림프관을 대신하여 림프 흐름을 지속시키고 최종적으로 회복시켜 림프부종을 치료하는데 중심을 두고 개발되고 있다(Table 1).

3. 인공림프구조물의 미래 예측

인공장기의 관점인 인공림프구조물 이외에 림프 재생을 통해 림프부종을 예방 및 치료하려는 기술 개발 연구는 앞서 소개한 사례 이외에도 다양한 접근법으로 시도되고 있었다. 주로 줄기세포나 성장인자를 이용한 림프 재생 연구[21-29], 하이드로젤(hydrogel)과 같은 고분자 물질 기술을 이용한 스캐폴드 기술[30-35] 등 방식이 대표적이다(Fig. 3). 이러한 연구들은 혈관 신생(angiogenesis)을 위한 방법론을 바탕으로 소실된 림프 조직을 재생시키기 위한 조직공학(tissue engineering)적 접근법이 다수를 이룬다. 그러나 최근 연구에 의해 림프계가 혈관계와 기능, 특성 등이 상이하고 지속적인 흐름이 중요하므로 혈관계 재생 연구와는 다른 접근법이 필요할 수 있다[36]. 혈관계에 비해 순환의 압력과 속도가 느려 비교적 간과되어 왔던 특성이지만, 림프계는 매우 동역학적 특성을

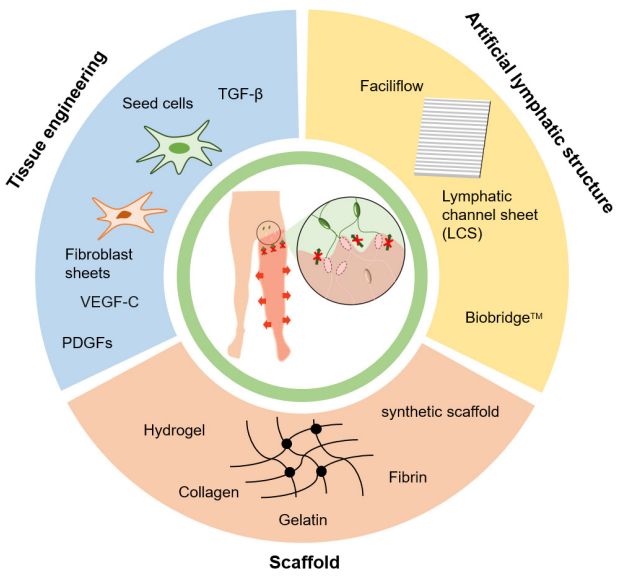


Fig. 3. A summary of lymphatic regeneration strategies for the treatment of lymphedema. Damaged lymphatic systems are expected to be restored through engineering approaches involving tissue engineering methods, scaffold techniques, and artificial lymphatic structures as artificial organs. Abbreviation: transforming growth factor-β; TGF-β, vascular endothelial growth factor; VEGF, platelet derived growth factor; PDGF.

보이며 순환에서 방향성과 지속성이 무엇보다 중요한 요소이므로 효과적인 인공림프구조물을 개발하기 위해서는 림프관 신생만큼이나 방향성을 가진 림프액 통로 역할이 중요하다. 인공림프구조물은 림프계가 미세순환계(microcirculation)이면서 비교적 복잡한 기능을 가지고 있으므로, 기존의 인공장기 개발보다 기술적인 장벽이 높다. 그런 까닭에 임상 실용화를 목표로 시도되고 있는 최근 연구들은 나노기술, 3D 프린팅, 생체 적합성이 높은 소재 개발 등의 최신 기술을 접목하여 림프의 기능 및 구조를 그대로 재연하여 림프부종 치료의 효율성과 안전성을 높이는 데 주력하고 있다. 이러한 노력들이 지속적으로 이루어진다면 소실된 림프관 혹은 림프절을 완전히 대체할 수 있는 새로운 미세순환계 인공장기 개발이 완성될 수 있을 것으로 기대한다.

결 론

인공림프구조물을 활용한 림프부종 치료 및 예방 연구의 성과는 림프부종 환자들에게 큰 희망을 줄 것으로 기대된다. 인공림프구조물 연구는 완전한 회복을 이룰 수 있는 가능성을 제시하는 것이기 때문에 난치성 질환으로 만성적인 신체적, 정신적 부담을 줄이고 건강한 일상 생활로의 복귀를 꿈꿀 수 있기 때문이다. 그러나 이러한 연구의 성과를 현실의 임상 치료에 적용하기 위해서는 아직 많은 과제들이 남아 있다. 먼저 마이크론 단위급 미세한 구조물을 정밀하게 제작하는 고난도의 제작기술이 뒷받침되어야 한다. 수 나노 급의 미세 공정이 가능한 반도체 제작기술의 발전으로 이러한 고난도 기술적 허들은 점차 낮아지고 있다. 나아가 인공림프구조물의 장기 안전성, 생체 적합성, 비용 효율성 등을 전임상 및 임상 연구를 통해 검증하고, 치료법의 표준화를 이루어야 할 필요가 있다. 또한, 다양한 환자들의 개별적인 상황을 고려하여 맞춤형 치료가 가능한 구조 및 기능의 인공구조물을 개발해야 한다. 결론적으로, 인공림프구조물 연구는 림프부종 환자들에게 새로운 희망을 제시하고 환자의 삶의 질을 크게 높일 것으로 기대하고 있으므로, 다양한 공학적 기술과 분야의 연구자들이 협력하여 이러한 연구를 발전시키고, 실제 환자들에게 도움이 되는 혁신적인 치료법이 완성될 수 있다고 전망한다.

ACKNOWLEDGEMENT

This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korea government (MSIT). (No. NRF-2019R1A2C1009055, No. NRF-2021 R1F1A1056527)

REFERENCES

1. Rockson SG. Lymphedema. Am J Med 2001;110:288-295.
2. Arin K. Greene, Sumner A. Slavin HB. Lymphedema: Presentation, Diagnosis, and Treatment. Greene AK, Slavin SA, Brorson H, editors. Lymphedema. Cham: Springer International Publishing; 2015. p.123-132.
3. Ito R, Suami H. Overview of lymph node transfer for lymphedema treatment. Plast Reconstr Surg 2014;134:548-556.
4. Brorson H. Liposuction in Lymphedema Treatment. J Reconstr Microsurg 2015;32:56-65.
5. Finnane A, Janda M, Hayes SC. Review of the Evidence of Lymphedema Treatment Effect. Am J Phys Med Rehabil 2015;94:483-498.
6. Scaglioni MF, Fontein DBY, Arvanitakis M, Giovanoli P. Systematic review of lymphovenous anastomosis (LVA) for the treatment of lymphedema. Microsurgery 2017;37:

947-953.
7. Korpan MI, Crevenna R, Fialka-Moser V. Lymphedema. Am J Phys Med Rehabil 2011;90:S69-75.
8. Beederman M, Chang DW. Advances in surgical treatment of lymphedema. Arch Plast Surg 2021;48:670-677.
9. Suh HP, Pak CJ, Hong JP. Surgical Management of Lymphedema: An Overview of Preoperative Evaluation and Surgical Techniques. Arch Hand Microsurg 2021;26: 33-42.
10. Boardman KC, Swartz MA. Interstitial flow as a guide for lymphangiogenesis. Circ Res 2003;92:801-808.
11. Li J, Hou B, Tumova S, Muraki K, Bruns A, Ludlow MJ, et al. Piezo1 integration of vascular architecture with physiological force. Nature 2014;515:279-282.
12. Nonomura K, Lukacs V, Sweet DT, Goddard LM, Kanie A, Whitwam T, et al. Mechanically activated ion channel PIEZO1 is required for lymphatic valve formation. Proc Natl Acad Sci 2018;115:12817-12822.
13. Choi D, Park E, Yu RP, Cooper MN, Cho I-T, Choi J, et al. Piezo1-Regulated Mechanotransduction Controls Flow-Activated Lymphatic Expansion. Circ Res 2022;131: E2-21.
14. Handley WS. Lymphangioplasty: A new method for the relief of the brawny arm of breast-cancer and for similar conditions of lymphatic oedema. Lancet 1908;171:783-785.
15. Hadamitzky C, Zaitseva TS, Bazalova-Carter M, Paukshto M V., Hou L, Strassberg Z, et al. Aligned nanofibrillar collagen scaffolds - Guiding lymphangiogenesis for treatment of acquired lymphedema. Biomaterials 2016;102:259-267.
16. Rochlin DH, Inchauste S, Zelones J, Nguyen DH. The role of adjunct nanofibrillar collagen scaffold implantation in the surgical management of secondary lymphedema: Review of the literature and summary of initial pilot studies. J Surg Oncol 2020;121:121-128.
17. Nguyen. DH, Zhou A, Posternak V, Rochlin DH. Nanofibrillar collagen scaffold enhances edema reduction and formation of new lymphatic collectors after lymphedema surgery. Plast Reconstr Surg 2021;148:1382-1393.
18. Nguyen D, Zaitseva TS, Zhou A, Rochlin D, Sue G, Deptula P, et al. Lymphatic regeneration after implantation of aligned nanofibrillar collagen scaffolds: Preliminary preclinical and clinical results. J Surg Oncol 2022;125:113-122.
19. Frattolin J, Swarup A, Vella A, Al-Khal F, Schaschkow A, Gianello P, et al. Design and Evaluation of Faciliflow: A Lymph Node Prosthetic for Prevention of Surgically Induced Lymphedema. In: Summer Biomechanics, Bioengineering and Biotransport Conference (SB3C2021). 2021.
20. Cheon H, Gelvosa MN, Kim SA, Song HY, Jeon JY. Lymphatic channel sheet of polydimethylsiloxane for preventing secondary lymphedema in the rat upper limb model. Bioeng Transl Med 2023;8:e10371.
21. Cao R, Björndahl MA, Religa P, Clasper S, Garvin S, Galter D, et al. PDGF-BB induces intratumoral lymphangiogenesis and promotes lymphatic metastasis. Cancer Cell 2004;6:333-345.
22. Rutkowski JM, Boardman KC, Swartz MA. Characterization of lymphangiogenesis in a model of adult skin regeneration. Am J Physiol Circ Physiol 2006;291:H1402-H1410.
23. Baker A, Kim H, Semple JL, Dumont D, Shoichet M, Tobbia D, et al. Experimental assessment of pro-lymphangiogenic growth factors in the treatment of post-surgical lymphedema following lymphadenectomy. Breast Cancer Res 2010; 12:1-17.
24. Avraham T, Daluvoy S, Zampell J, Yan A, Haviv YS, Rockson SG, et al. Blockade of Transforming Growth Factor-β1 Accelerates Lymphatic Regeneration during Wound Repair. Am J Pathol 2010;177:3202-3214.
25. Kono T, Kubo H, Shimazu C, Ueda Y, Takahashi M, Yanagi K, et al. Differentiation of lymphatic endothelial cells from embryonic stem cells on OP9 stromal cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2006;26:2070-2076.
26. Qi S, Pan J. Cell-based therapy for therapeutic lymphangiogenesis. Stem Cells Dev 2015;24:271-283.
27. Deng J, Dai T, Sun Y, Zhang Q, Jiang Z, Li S, et al. Overexpression of Prox1 induces the differentiation of human adipose-derived stem cells into lymphatic endothelial-like cells in vitro. Cell Reprogramming (Formerly" Cloning Stem Cells") 2017;19:54-63.
28. Hayashida K, Yoshida S, Yoshimoto H, Fujioka M, Saijo H, Migita K, et al. Adipose-derived stem cells and vascularized lymph node transfers successfully treat mouse hindlimb secondary lymphedema by early reconnection of the lymphatic system and lymphangiogenesis. Plast Reconstr Surg 2017;139:639-651.
29. Beerens M, Aranguren XL, Hendrickx B, Dheedene W, Dresselaers T, Himmelreich U, et al. Multipotent Adult Progenitor Cells Support Lymphatic Regeneration at Multiple Anatomical Levels during Wound Healing and Lymphedema. Sci Rep 2018;8:1-14.
30. Helm C-LE, Zisch A, Swartz MA. Engineered blood and lymphatic capillaries in 3-D VEGF-fibrin-collagen matrices with interstitial flow. Biotechnol Bioeng 2007;96:167-176.
31. Dai T ting, Jiang Z hua, Li S li, Zhou G dong, Kretlow JD, Cao W gang, et al. Reconstruction of lymph vessel by lymphatic endothelial cells combined with polyglycolic acid scaffolds: A pilot study. J Biotechnol 2010;150:182-189.
32. Abdalla S, Makhoul G, Duong M, Chiu RCJ, Cecere R. Hyaluronic acid-based hydrogel induces neovascularization and improves cardiac function in a rat model of myocardial infarction. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2013; 17:767-772.

33. Güç E, Briquez PS, Foretay D, Fankhauser MA, Hubbell JA, Kilarski WW, et al. Local induction of lymphangiogenesis with engineered fibrin-binding VEGF-C promotes wound healing by increasing immune cell trafficking and matrix remodeling. Biomaterials 2017;131:160-175.
34. Bramos A, Perrault D, Yang S, Jung E, Hong YK, Wong AK. Prevention of postsurgical lymphedema by 9-cis retinoic acid. Ann Surg 2016;264:353-361.
35. Pérez del Río E, Santos F, Rodriguez Rodriguez X, Martínez-Miguel M, Roca-Pinilla R, Arís A, et al. CCL21-loaded 3D hydrogels for T cell expansion and differentiation. Biomaterials 2020;259:120313.
36. Alderfer L, Wei A, Hanjaya-Putra D. Lymphatic Tissue Engineering and Regeneration. J Biol Eng [Internet] 2018; 12:32..