



**Fundació**  
La Marató de TV3

21º SIMPOSIUM  
Enfermedades del corazón



# **COMBINACIÓN DE UN PEDÍCULO ADIPOSO CON MATRICES MIOCARDÍACAS ENRIQUECIDAS CON VESÍCULAS EXTRACELULARES MULTIFUNCIONALES POR INGENIERÍA DE TEJIDOS CARDÍACA: ESTUDIOS PRECLÍNICO Y CLÍNICO**

**Carolina Gálvez Montón**

Fundació d'Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol

## 1. Resumen

La aplicación de un pedículo biológico de tejido adiposo autólogo (AGTP, del inglés *adipose graft transposition procedure*) obtenido a partir de la superficie pericárdica es una nueva estrategia terapéutica segura y eficaz para reducir el tamaño del infarto y mejorar la función cardíaca en el modelo porcino de infarto de miocardio (IM). Sin embargo, el beneficio del AGTP en el modelo porcino de infarto crónico es moderado, siendo necesario mejorar la modulación de la respuesta inflamatoria y la participación de mecanismos regenerativos propios del miocardio. Un nuevo parche de bioingeniería 3D basado en una matriz miocárdica descelularizada e integrada por vesículas extracelulares (VE) puede potenciar los efectos del AGTP.

El presente proyecto ha incluido dos objetivos principales: el primero ha sido un ensayo clínico fase I-II para evaluar la seguridad y eficacia de la transposición de un pedículo adiposo autólogo (AGTP) para la mejora de la función cardíaca en pacientes con infarto de miocardio transmural. El segundo objetivo ha sido aislar, caracterizar y analizar funcionalmente (inmunomodulación y atracción celular) las vesículas extracelulares (VE) derivadas de cultivos de células derivadas de tejido adiposo cardíaco (cATDPC), desarrollar una matriz miocárdica descelularizada integrada por VE y examinar su capacidad regenerativa en el modelo porcino de infarto crónico de miocardio.

## 2. Resultados obtenidos

### **Ensayo clínico fase I-II para evaluar la seguridad y eficacia de la transposición de un pedículo adiposo autólogo (AGTP) para la mejora de la función cardíaca en pacientes con infarto de miocardio transmural.**

Se ha realizado un estudio clínico prospectivo aleatorizado donde se han incluido 10 pacientes con un IM crónico transmural (definido como >70% de espesor de pared infartado evaluado con retención de gadolinio mediante resonancia magnética cardíaca) y que eran candidatos a revascularización miocárdica (*bypass* coronario) de otra zona distal a la cicatriz. Los candidatos se distribuyeron en dos grupos: control (n = 5) y tratamiento (n = 5). En el grupo control los pacientes se sometieron a un *bypass* y la cicatriz del infarto crónico no se trató (según criterios de práctica clínica

habitual), y en el grupo tratamiento, además de realizarse el *bypass*, el infarto crónico transmural se cubrió con un pedículo vascularizado adiposo autólogo de origen pericárdico. Después de la cirugía todos los pacientes tuvieron un seguimiento de un año con visitas clínicas (7, 90 y 365 días postintervención), además de ser sometidos a 3 resonancias magnéticas (antes de la cirugía, a los 90 y 365 días postintervención) para evaluar la función cardíaca.

De los 10 candidatos inicialmente incluidos en el ensayo clínico, 1 del grupo control fue excluido por presentar claustrofobia al análisis de resonancia magnética. Todos los pacientes fueron hombres y no se detectaron diferencias significativas entre grupos en las variables clínicas, y tampoco en las variables relacionadas con la gravedad de la patología presentada o en el riesgo quirúrgico. Todas las cirugías fueron llevadas a cabo por el mismo cirujano cardiovascular y no se detectaron acontecimientos adversos durante las intervenciones quirúrgicas. Tampoco se detectaron diferencias en términos de seguridad, admisiones hospitalarias durante el seguimiento del estudio, ni en prevalencia de arritmias, aunque el número de arritmias ectópicas supraventriculares fue menor en los pacientes del grupo tratado con el AGTP.

Mediante resonancia magnética de 1,5 T se detectaron cambios en cuanto al porcentaje de tejido necrótico, desde la inclusión a los 3 meses de seguimiento, tanto en los pacientes controles como tratados, aunque no se observaron diferencias significativas entre los grupos de estudio. Sin embargo, el análisis estadístico reveló una tendencia a menor volumen sistólico del ventrículo izquierdo ( $P = 0,09$ ) y menor ratio de necrosis ( $P = 0,06$ ) a los 3 meses de evolución en los pacientes tratados. Además, a pesar de no ser significativo, se detectó una reducción del espacio extracelular a los 3 meses de seguimiento entre el grupo tratado y el control (-4,5% *versus* -1,1%, respectivamente;  $P = 0,53$ ).

Desde el inicio del estudio, en los diferentes puntos de evaluación clínica de los pacientes (7, 90 y 365 días) se analizaron los valores de NT pro-BNP y troponina T de alta sensibilidad, sin detectarse diferencias significativas entre los dos grupos de estudio. Respecto a las diferentes visitas de seguimiento (7, 90 y 365 días), tampoco se detectaron diferencias significativas entre ambos grupos de estudio en términos de beneficio clínico. Como dato relevante, cabe señalar que uno de los pacientes tratados, el que tenía la zona necrótica más extensa y los ventrículos más dilatados al inicio del

estudio, obtuvo un beneficio reseñable: la masa necrótica del ventrículo izquierdo, que al inicio era del 33,2%, se redujo un 4,4% a los 3 meses y un 10,8% al año; el volumen diastólico del ventrículo izquierdo de 315,1 mL y el volumen sistólico del ventrículo izquierdo de 218,5 mL al inicio, se redujeron respectivamente a 31,9 mL y 23,8 mL a los 3 meses, y a 55,2 mL y 37,8 mL al año. Además, las ondas Q (indicador de isquemia crónica) desaparecieron del electrocardiograma en las derivaciones III y aVF en el seguimiento.

**Aislamiento, caracterización y análisis funcional de las vesículas extracelulares (VE) derivadas de células derivadas de tejido adiposo cardíaco (cATDPC), desarrollo de una matriz miocárdica descelularizada integrada por VE y análisis de su capacidad regenerativa en el modelo porcino de infarto de miocardio.**

Se ha producido un *stock* de VE a partir de sobrenadantes de cultivos primarios de cATDPC (n = 21) aisladas mediante cromatografía de exclusión por tamaño. Con el fin de ensayar sus propiedades inmunomoduladoras, se ha adaptado la adición de las cATDPC-VE en cultivos de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) porcinas alogénicas para estudiar la actividad de las cATDPC-VE en términos de modulación de la proliferación y secreción de citocinas por parte de las PBMC. Las PBMC se activan con PMA e Ionomicina (Io) para simular el medio proinflamatorio propio del miocardio isquémico, obteniendo una elevada proliferación de las PBMC y una respuesta activa de citocinas inflamatorias una vez las PBMC son estimuladas y se encuentran sin la presencia de cATDPC-VE. Por el contrario, cuando se añaden las cATDPC-VE, se inhibe de forma dosisdependiente la proliferación de las PBMC alogénicas. Cabe destacar también la capacidad de las cATDPC-VE de abolir la secreción de citocinas proinflamatorias, tales como IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  e IL-12p40 por parte de las PBMC estimuladas con PMA e Io. La IL-10 también se reduce por efecto de las cATDPC-VE, mientras que la secreción de IL-6 e IL-8 se ve inalterada por la presencia de las cATDPC-VE. Debe destacarse que las cATDPC-VE no inducen una respuesta inflamatoria a las PBMC alogénicas, lo que sugiere una ausencia de alorreactividad.

Asimismo, el éxito de la reparación cardíaca a partir de la administración de VE dentro de una matriz cardíaca se basa en la hipótesis de que las VE activarán a la vez la migración de células reparadoras endógenas que puedan actuar directamente en la zona infartada. Por este motivo, se ha estudiado *in vitro* la respuesta quimiotáctica de

células progenitoras endoteliales (OEC) y células madre mesenquimales (MSC) porcinas alogénicas frente a cATDPC-VE. Como resultado más destacable, se observó que las cATDPC-VE inducen activamente y de forma dosisdependiente la migración de OEC y MSC alogénicas hacia el interior de las gotas que contienen cATDPC-VE.

A continuación se han generado matrices de miocardio porcino y pericardio humano para comparar cuál de las dos es más óptima como matriz de soporte de las VE. Se han evaluado las propiedades mecánicas de las matrices descelularizadas tanto a nivel macroscópico, mediante ensayos de tracción, como a nivel microscópico, por microscopía de fuerza atómica (AFM). También se ha analizado la ultraestructura de las matrices en un microscopio electrónico de barrido, así como su composición proteica mediante espectrometría de masas. Se han desarrollado diferentes técnicas de marcado de las VE con fluorescencia y de análisis con el fin de poderlas detectar una vez incorporadas en las matrices. Por un lado, se ha puesto a punto la tinción de las VE con NIR815, que ha permitido observar a escala macroscópica el grado de retención de las VE en las matrices descelularizadas. Por otra parte, la tinción con PKH26 nos ha permitido detectar la presencia y distribución de las VE dentro de las matrices mediante microscopía de fluorescencia confocal. Finalmente, se ha comprobado la presencia de VE en las matrices por microscopía electrónica de barrido, que evidenciado el grado óptimo de retención de VE en el interior de ambos tipos de matrices analizadas.

Para el análisis de las propiedades inmunomoduladoras de las matrices en combinación con las VE, se ha estudiado su efecto sobre la respuesta de citocinas inflamatorias de PBMC estimuladas mediante PMA e Io. Cabe reseñar que la presencia de la matriz pericárdica cargada con cATDPC-VE disminuye los niveles de secreción de citocinas proinflamatorias (IFN $\gamma$  y TNF $\alpha$ ) y aumenta los de IL-6 en comparación con las PBMC estimuladas solas o en presencia de la matriz miocárdica más las cATDPC-VE. Además de que la matriz pericárdica es capaz de retener más volumen de VE, este menor grado de inmunorreactividad detectado ha determinado que la matriz pericárdica sea la elegida para ser probada en los experimentos *in vivo*.

Respecto al análisis de la capacidad regenerativa de la matriz enriquecida con VE en el modelo porcino de IM, no se ha estudiado *in vivo* la administración combinada de la matriz pericárdica con el AGTP, debido a que estudios previos de nuestro grupo han

demostrado que dicha combinación no ejerce ningún efecto beneficioso en comparación con la administración de la matriz extracelular pericárdica en solitario, y el infiltrado inflamatorio observado en la zona isquémica es mucho más evidente en el abordaje de combinación (Gálvez-Montón C *et al.* *Preclinical Safety Evaluation of Allogeneic induced pluripotent Stem Cell-Based Therapy in a Swine Model of Myocardial Infarction*. *Tissue Eng Parte C Methods*. 2017a Nov; 23 [11]: 736-744).

Como alternativa, se ha realizado un estudio *in vivo* en el modelo de IM porcino de seguimiento a 6 días postratamiento. Este estudio ha sido llevado a cabo para evaluar la seguridad y la biodistribución de las cATDPC-VE a corto plazo, y poder determinar su potencial efecto antiinflamatorio demostrado previamente *in vitro*. En particular, se incluyeron 8 cerdos sometidos a un IM. Posteriormente los animales fueron aleatorizados en dos grupos de estudio: control (n = 4; implantación de una matriz descelularizada pericárdica con hidrogel) y tratamiento (n = 4; implantación de matriz pericárdica descelularizada enriquecida con VE aisladas de cATDPC de origen porcino marcadas con NIR815). Las matrices se implantaron 30 minutos postinducción del IM, cubriendo el área isquémica, y los animales fueron recuperados y estabulados durante 6 días.

A los 6 días de la implantación de las matrices, detectamos la presencia de cATDPC-VE marcadas con NIR815, tanto en la matriz implantada como en la zona de infarto en los animales tratados mediante tecnología de imagen de fluorescencia. Mediante el estudio histológico pudimos comprobar que todas las matrices se integraron correctamente con el miocardio, mostrando fenómenos de neoinervación y neovascularización independientemente de si estaban o no enriquecidas con VE. Sin embargo, la presencia de cATDPC-VE indujo una mayor densidad vascular dentro de las matrices en los animales tratados. En cuanto al área de IM, los animales tratados mostraron menor presencia de monocitos infiltrados (CD163+) en el núcleo del infarto, mientras que no se encontraron diferencias en las matrices implantadas. Además, se observó una tendencia de menor fibrosis en el núcleo del infarto de los animales tratados con cATDPC-VE.

### 3. Relevancia y posibles implicaciones futuras

La insuficiencia cardíaca es la etapa final de muchas enfermedades cardiovasculares, como la producida debido a la cicatriz que se forma después de un infarto agudo de miocardio. El IM sigue siendo una afectación muy negativa que limita en gran medida la calidad de vida, tanto de hombres como de mujeres en todo el mundo. En este contexto, las estrategias terapéuticas diseñadas para limitar la remodelación postisquemia hacia una insuficiencia cardíaca pueden prevenir la dilatación ventricular y preservar una estructura de apoyo para una contracción efectiva de los cardiomiocitos. En este sentido, con el proyecto que se ha llevado a cabo, hemos desarrollado una nueva estrategia terapéutica que podría mejorar la recuperación de los pacientes con cicatrices postinfarto, a quienes las actuales opciones de terapia son en la mayoría de los casos agresivas y/o limitadas.

Las implicaciones clínicas del proyecto pueden dividirse preferentemente en dos vertientes principales:

1. La aplicación del AGTP presenta ventajas y beneficios clínicos potenciales en varias áreas importantes:

- Integración de ambas aproximaciones terapéuticas, terapia celular e ingeniería de tejidos, en un solo procedimiento, reduciendo así considerablemente los gastos en procesos técnicos, instalaciones especializadas y personal cualificado.
- Mejora de la eficacia resultante de la terapia celular, previniendo: 1) daños miocárdicos y riesgo de arritmias ventriculares inducidas en el caso de la inyección intramiocárdica de células; 2) migración inespecífica de las células administradas a órganos remotos tras la administración sistémica/intravenosa, y 3) respuesta adversa del sistema inmunitario cuando se liberan células madre alogénicas.
- Retención de células madre sobre el miocardio isquémico, donde pueden ejercer los efectos deseados y favorecer las conexiones vasculares y la migración celular desde el injerto adiposo al miocardio subyacente. Por otra parte, el reclutamiento de células prorregenerativas del huésped con función antifibrótica, antiinflamatoria, cardioprotectora, proangiogénica puede ser también crucial en los efectos positivos del AGTP.
- Minimización de complicaciones desfavorables derivadas de la manipulación de células madre en condiciones de cultivo *ex vivo*. Asimismo, los sistemas de cultivo

celular abiertos y semiabiertos pueden no cumplir las recomendaciones de las agencias reguladoras y se asocian potencialmente a riesgo de contaminación y alteraciones cromosómicas y productos finales no adecuados para uso clínico. La expansión celular a gran escala aumenta enormemente los costes de producción debido a la necesidad de formulaciones de medios de grado clínico y procesos en entornos controlados.

- Reducción y mejora del tamaño del infarto y la función cardíaca. Los resultados preclínicos muestran una reducción importante del tamaño del infarto y un grado menor de fibrosis cicatricial en términos de depósito total de colágeno después de la implantación de la AGTP. En nuestro ensayo clínico AdiFLAP, se observó una reducción significativa de la proporción de necrosis y una tendencia de disminución de los volúmenes cardíacos después de 3 meses de evolución, con un excelente perfil de seguridad en cuanto a eventos arrítmicos.

- Gracias a que el presente proyecto ha permitido la realización del primer ensayo clínico con el AGTP (NCT01473433, AdiFLAP trial), se ha podido poner en marcha un nuevo ensayo clínico fase II para demostrar la eficacia de esta técnica quirúrgica (NCT02798276, AGTP II trial). Se trata de un ensayo multicéntrico con un aumento exponencial del número de pacientes participantes. Si se confirman los resultados positivos en este segundo ensayo, podrán trasladarse los beneficios obtenidos a la práctica clínica. Es decir, se podrá contar con una nueva opción terapéutica para aquellos pacientes con tratamientos actuales insuficientes.

2. Los ensayos preclínicos de administración de VE en el modelo porcino de IM han contribuido al desarrollo de áreas específicas, incrementando sustancialmente nuestro conocimiento en diferentes ámbitos:

- Ciencias de los materiales: el uso de biomateriales en este proyecto ha cumplido con parámetros básicos, como la estabilidad mecánica, la elasticidad, la porosidad y los requisitos geométricos. El origen cardíaco de los materiales utilizados ha imitado los entornos celulares necesarios para inducir y controlar las funciones celulares, la diferenciación y la vasculogénesis, y se han comportado como un óptimo vehículo para la administración local de VE multifuncionales. La combinación de VE y matrices como nueva estrategia terapéutica de tejidos se ha convertido en un reto importante alcanzado con éxito durante el transcurso del proyecto.

- Ciencias biomédicas: los experimentos *in vitro* e *in vivo* realizados durante el proyecto han representado un paso crucial para estudiar el papel de los factores que afectan a la función de las VE y la de las células propias del huésped después del

tratamiento con el nuevo bioimplante. Los avances adquiridos nos ayudarán a mejorar nuestra comprensión de los mecanismos celulares y moleculares subyacentes que rigen la regeneración cardíaca. En este mismo sentido, las potenciales implicaciones sobre las metodologías médicas pueden ser grandes y esperamos que produzcan consecuencias directas a la hora de promover la incorporación de nuevos paradigmas en el campo de estudio y aplicación de nuevas intervenciones quirúrgicas cada vez más fiables y eficientes.

- Avance médico: los principales resultados del proyecto han contribuido sustancialmente al establecimiento de una nueva plataforma terapéutica y a mejorar significativamente los resultados obtenidos de los tratamientos existentes para la reparación del tejido cardíaco infartado. Por una parte, la traslación de los estudios preclínicos a estudios clínicos de fase I-II abre un enfoque completamente nuevo para la regeneración cardíaca. Por otra parte, el nuevo bioimplante que se ha desarrollado es de fácil diseño y no requiere instrumentación demasiado específica y costosa para fabricarlo.

#### **4. Bibliografía científica generada**

Bayes-Genis A, Gastelurrutia P, Cámara ML, Teis A, Lupón J, Llibre C, Zamora E, Alomar X, Ruyra X, Roura S, Revilla A, San Román JA, Gálvez-Montón C.

*First-in-man Safety and Efficacy of the Adipose Graft Transposition Procedure (AGTP) in Patients With a Myocardial Scar.*

EBioMedicine. 2016 May;7:248-54.

Roura S, Gálvez-Montón C, Bayes-Genis A.

*Fibrin, the preferred scaffold for cell transplantation after myocardial infarction? An old molecule with a new life.*

J Tissue Eng Regen Med. 2016 Apr 6.

Roura S, Gálvez-Montón C, Fernández MA, Lupón J, Bayes-Genis A.

*Circulating Endothelial Progenitor Cells: Potential Biomarkers for Idiopathic Dilated Cardiomyopathy.*

J Cardiovasc Transl Res. 2016 Feb;9(1):80-4.

Roura S, Pujal JM, Gálvez-Montón C, Bayes-Genis A.

*Quality and exploitation of umbilical cord blood for cell therapy: Are we beyond our capabilities?*

Dev Dyn. 2016 Jul;245(7):710-7.

Llucià-Valldeperas A, Soler-Botija C, Gálvez-Montón C, Roura S, Prat-Vidal C, Perea-Gil I, Sanchez B, Bragos R, Vunjak-Novakovic G, Bayes-Genis A.

*Electromechanical Conditioning of Adult Progenitor Cells Improves Recovery of Cardiac Function After Myocardial Infarction.*

Stem Cells Transl Med. 2016 Sep 29. pii: sctm.2016-0079.

Gálvez-Montón C, Bragós R, Soler-Botija C, Díaz-Güemes I, Prat-Vidal C, Crisóstomo V, Sánchez-Margallo FM, Llucià-Valldeperas A, Bogónez-Franco P, Perea-Gil I, Roura S, Bayes-Genis A.

*Noninvasive Assessment of an Engineered Bioactive Graft in Myocardial Infarction: Impact on Cardiac Function and Scar Healing.*

Stem Cells Transl Med. 2017 Feb;6(2):647-655.

Monguió-Tortajada M, Roura S, Gálvez-Montón C, Pujal JM, Aran G, Sanjurjo L, Franquesa M, Sarrias MR, Bayes-Genis A, Borràs FE.

*Nanosized UCMSC-derived extracellular vesicles but not conditioned medium exclusively inhibit the inflammatory response of stimulated T cells: implications for nanomedicine.*

Theranostics. 2017 Jan 1;7(2):270-284.

Gálvez-Montón C, Gastelurrutia P, Díaz-Güemes I, Sanchez-Margallo FM, Bayes-Genis A.

*Minimally invasive adipose graft transposition procedure (mi-AGTP).*

Journal of Cardiovascular and Translational Research 2017 Feb;10(1):66-68.

Gastelurrutia P, Gálvez-Montón C, Cámara ML, Bustamante-Munguira J, García-Pavia P, Avanzas P, Alberto San Román J, Pascual-Figal D, Teresa E, Crespo-Leiro MG, Manito N, Núñez J, Fernández-Avilés F, Caballero Á, Teis A, Lupón J, Brugada R, Martín C, Silva J, Revilla-Orodea A, Cánovas SJ, Melero JM, Cuenca-Castillo JJ, Gonzalez-Pinto A, Bayes-Genis A.

*Rationale and design of a multicentre, prospective, randomised, controlled clinical trial to evaluate the efficacy of the adipose graft transposition procedure in patients with a myocardial scar: the AGTP II trial.*

BMJ Open. 2017 Aug 4;7(8):e017187.

Monguió-Tortajada M, Roura S, Gálvez-Montón C, Franquesa M, Bayes-Genis A, and Borràs FE.

*Mesenchymal Stem Cells Induce Expression of CD73 in Human Monocytes In Vitro and in a Swine Model of Myocardial Infarction In Vivo.*

Frontiers in Immunology, 2017 Nov 20; 8:1577.

Llucà-Valldeperas A, Bragós R, Soler-Botija C, Roura S, Gálvez-Montón C, Prat-Vidal C, Perea-Gil I, Bayes-Genis A.

*Unravelling the effects of mechanical physiological conditioning on cardiac adipose tissue-derived progenitor cells in vitro and in silico.*

Sci Rep. 2018 Jan 11;8(1):499.

Teubel I, Elchinova E, Roura S, Fernández MA, Gálvez-Montón C, Moliner P, de Antonio M, Lupón J, Bayés-Genís A.

*Telomere attrition in heart failure: A flow-FISH longitudinal analysis of circulating monocytes.*

J Transl Med. 2018 Feb 20;16(1):35.

Roura S, Gálvez-Montón C, Bayes-Genis A.

*Myocardial healing using cardiac fat.*

Expert Rev Cardiovasc Ther. 2018 Apr;16(4):305-311.

Roura S, Gámez-Valero A, Lupón J, Gálvez-Montón C, Borràs FE, Bayes-Genis A.

*Proteomic signature of circulating extracellular vesicles in dilated cardiomyopathy.*

Lab Invest. 2018 Oct;98(10):1291-1299.

Gálvez-Montón C, Perea-Gil I, Prat-Vidal C, Jorba I, Segú-Vergés C, Roura S, Soler-Botija C, Iborra-Egea O, Revuelta-López E, Fernández MA, Farré R, Navajas D, Bayes-Genis A.

*Head-to-head comparison of two engineered cardiac grafts for myocardial repair: From*

*scaffold characterization to pre-clinical testing.*

Sci Rep. 2018 Apr 30;8(1):6708.

Elchinova E, Teubel I, Roura S, Fernández MA, Lupón J, Gálvez-Montón C, de Antonio M, Moliner P, Domingo M, Zamora E, Núñez J, Cediell G, Bayés-Genís A.

*Circulating monocyte subsets and heart failure prognosis.*

PLoS One. 2018 Sep 21;13(9):e0204074.

Monguió-Tortajada M, Gálvez-Montón C, Bayes-Genis A, Roura S, Borràs FE.

*Extracellular vesicle isolation methods: rising impact of size-exclusion chromatography.*

Cell Mol Life Sci. 2019 Jun;76(12):2369-2382.

Soler-Botija C, Gálvez-Montón C, Bayés-Genís A.

*Epigenetic Biomarkers in Cardiovascular Diseases.*

Front Genet. 2019 Oct 9;10:950.

Gálvez-Montón C, Monguió-Tortajada M, Prat-Vidal C, Moron-Font M, Clos-Sansalvador M, Calle A, Gastelurrutia P, Cserkoova A, Morancho A, Ramírez MA, Rosell A, Bayes-Genis A, Borràs FE, Roura S.

*Administration of Immunomodulatory and Chemotactic Extracellular Vesicles using Engineered Cardiac Scaffolds for Myocardial Infarctio (en revisión).*

Journal of Extracellular Vesicles.