



Fundació
La Marató de TV3

21è SIMPOSIUM
Malalties del cor



COMBINACIÓ D'UN PEDICLE ADIPÓS AMB Matrius MIOCARDÍQUES ENRIQUIDES AMB VESÍCULES EXTRACEL·LULARS MULTIFUNCIONALS PER ENGINYERIA DE TEIXITS CARDÍACA: ESTUDIS PRECLÍNIC I CLÍNIC

Carolina Gálvez Montón

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

1. Resum

L'aplicació d'un pedicle biològic de teixit adipós autòleg (AGTP, de l'anglès *adipose graft transposition procedure*) obtingut a partir de la superfície pericardíaca és una nova estratègia terapèutica segura i eficaç per reduir la mida de l'infart i millorar la funció cardíaca en el model porcí d'infart de miocardi (IM). No obstant això, el benefici de l'AGTP en el model porcí d'infart crònic és moderat; cal, doncs, millorar-ne la modulació de la resposta inflamatòria i la participació de mecanismes regeneratius propis del miocardi. Un nou pegat de bioenginyeria 3D basat en una matriu miocardiàca descel·lularitzada i integrada per vesícules extracel·lulars (VE) pot potenciar els efectes de l'AGTP.

Aquest projecte ha inclòs dos objectius principals: el primer ha estat un assaig clínic fase I-II per avaluar la seguretat i eficàcia de la transposició d'un pedicle adipós autòleg (AGTP) per a la millora de la funció cardíaca en pacients amb IM transmural. El segon objectiu ha estat aïllar, caracteritzar i analitzar funcionalment (immunomodulació i atracció cel·lular) VE derivades de cultius de cèl·lules derivades de teixit adipós cardíac (cATDPC), desenvolupar una matriu miocardiàca descel·lularitzada integrada per VE i examinar la seva capacitat regenerativa en el model porcí d'IM.

2. Resultats obtinguts

Assaig clínic fase I-II per avaluar la seguretat i eficàcia de la transposició d'un pedicle adipós autòleg (AGTP) per a la millora de la funció cardíaca en pacients amb infart de miocardi transmural.

S'ha realitzat un estudi clínic prospectiu aleatoritzat en què s'han inclòs 10 pacients amb un IM crònic transmural (definit com >70% de gruix de paret infartat avaluat amb retenció de gadolini mitjançant ressonància magnètica cardíaca) i que eren candidats per a revascularització miocardiàca (*bypass* coronari) d'una altra zona distal a la cicatriu. Els candidats es van distribuir en dos grups: control (n = 5) i tractament (n = 5). Al grup control els pacients es van sotmetre a un *bypass* i la cicatriu de l'infart crònic no es va tractar (segons criteris de pràctica clínic habitual), i al grup tractament, a més de fer el *bypass*, l'infart crònic transmural es va cobrir amb un pedicle vascularitzat adipós autòleg d'origen pericardíac. Després de la cirurgia tots els

pacients van tenir un seguiment d'un any amb visites clíniques (7, 90 i 365 dies postintervenció), a més de ser sotmesos a 3 ressonàncies magnètiques (abans de la cirurgia, i als 90 i 365 dies postintervenció) per avaluar la funció cardíaca.

Dels 10 candidats inicialment inclosos a l'assaig clínic, 1 del grup control en va ser exclòs per presentar claustrofòbia en l'anàlisi de ressonància magnètica. Tots els pacients van ser homes i no es van detectar diferències significatives entre grups en les variables clíniques, i tampoc en les variables relacionades amb la gravetat de la patologia presentada o en el risc quirúrgic. Totes les cirurgies les va dur a terme el mateix cirurgià cardiovascular i no es van detectar esdeveniments adversos durant les intervencions quirúrgiques. Tampoc es van detectar diferències en termes de seguretat, admissions hospitalàries durant el seguiment de l'estudi, ni en prevalença d'arrítmies, tot i que el nombre d'arrítmies ectòpiques supraventriculars va ser menor en els pacients del grup tractat amb l'AGTP.

Mitjançant ressonància magnètica d'1,5 T es van detectar canvis quant al percentatge de teixit necròtic, des de la inclusió als 3 mesos de seguiment, tant dels pacients controls com tractats, malgrat que no es van observar diferències entre els grups d'estudi. Tot i així, l'anàlisi estadística va revelar una tendència a menor volum sistòlic del ventricle esquerre ($P = 0,09$) i menor ràtio de necrosi ($P = 0,06$) als 3 mesos d'evolució en els pacients tractats. A més, malgrat no ser significatiu, es va detectar una reducció de l'espai extracel·lular als 3 mesos de seguiment entre el grup tractat i el control ($-4,5\%$ *versus* $-1,1\%$, respectivament; $P = 0,53$).

Des de l'inici de l'estudi, en els diferents punts d'avaluació clínica dels pacients (7, 90 i 365 dies) es van analitzar els valors d'NT pro-BNP i troponina T d'alta sensibilitat, i no es van detectar diferències significatives entre els dos grups d'estudi. Respecte de les diferents visites de seguiment (7, 90 i 365 dies), tampoc no es van detectar diferències significatives entre els dos grups d'estudi en termes de benefici clínic. Com a dada rellevant, cal destacar que un dels pacients tractats, el que tenia la zona necròtica més extensa i els ventricles més dilatats a l'inici de l'estudi, va obtenir un benefici remarcable: massa necròtica del ventricle esquerre a l'inici: 33,2%, que es va reduir un 4,4% als 3 mesos i un 10,8% a l'any; volum diastòlic del ventricle esquerre: 315,1 mL i volum sistòlic del ventricle esquerre: 218,5 mL a l'inici, que es van reduir 31,9 mL, i 23,8 mL, respectivament als 3 mesos, i 55,2 mL, i 37,8 mL a l'any. A més a més,

les ones Q (indicador d'isquèmia crònica) van desaparèixer de l'electrocardiograma en les derivacions III i aVF en el seguiment.

Aïllament, caracterització i anàlisi funcional de les vesícules extracel·lulars (VE) derivades de cèl·lules derivades de teixit adipós cardíac (cATDPC), desenvolupament d'una matriu miocardiaca descèl·lularitzada integrada per VE i anàlisi de la seva capacitat regenerativa en el model porcí d'infart crònic de miocardi.

S'ha produït un estoc de VE a partir de sobrenedants de cultius primaris de cATDPC (n = 21) mitjançant cromatografia d'exclusió per mida. Amb l'objectiu d'assajar les seves propietats immunomoduladores, s'ha adaptat l'addició de les cATDPC-VE en cultius de cèl·lules mononuclears de sang perifèrica (PBMC) porcines al·logèniques per estudiar l'activitat de les cATDPC-VE en termes de modulació de la proliferació i secreció de citocines per part de les PBMC. Les PBMC s'activen amb PMA i Ionomicina (Io) per simular el medi proinflamatori propi del miocardi isquèmic, tot obtenint una elevada proliferació de les PBMC i una resposta activa de citocines inflamatòries un cop les PBMC són estimulades i es troben sense la presència de cATDPC-VE. Contràriament, quan s'afegeixen les cATDPC-VE, s'inhibeix de manera dosiddependent la proliferació de les PBMC al·logèniques. Cal destacar també la capacitat de les cATDPC-VE d'abolir la secreció de citocines proinflamatòries, com ara IFN γ , TNF α i IL-12p40 per part de les PBMC estimulades amb PMA i Io. L'IL-10 també es redueix per efecte de les cATDPC-VE, mentre que la secreció d'IL-6 i IL-8 es veu inalterada per la presència de les cATDPC-VE. És destacable el fet que les cATDPC-VE no indueixen una resposta inflamatòria a les PBMC al·logèniques, fet que suggereix una absència d'al·loreactivitat. Així mateix, l'èxit de la reparació cardíaca a partir de l'administració de VE dins d'una matriu cardíaca es basa en la hipòtesi que les VE activaran alhora la migració de cèl·lules reparadores endògenes que puguin actuar directament en la zona infartada. Per aquest motiu, s'ha estudiat *in vitro* la resposta quimiotàctica de cèl·lules progenitores endotelials (OEC) i cèl·lules mare mesenquimals (MSC) porcines al·logèniques respecte de cATDPC-VE. Com a resultat més destacable, es va observar que les cATDPC-VE promouen activament i de forma dosiddependent la migració d'OEC i MSC al·logèniques cap a l'interior de les gotes que contenen cATDPC-VE.

A continuació, s'han generat matrius de miocardi porcí i pericardi humà per tal de comparar quina de les dues és més òptima com a matriu de suport de les VE. S'han

avaluat les propietats mecàniques de les matrius descèl·lularitzades tant a nivell macroscòpic, mitjançant assajos de tracció, com a nivell microscòpic, per microscòpia de força atòmica (AFM). També s'ha analitzat la ultraestructura de les matrius en un microscopi electrònic de rastreig, així com la seva composició proteica per mitjà d'espectrometria de masses. S'han desenvolupat diferents tècniques de marcatge de les VE amb fluorescència i d'anàlisi per tal de poder detectar-les un cop incorporades en les matrius. D'una banda, s'ha posat a punt la tinció de les VE amb NIR815, que ha permès observar a escala macroscòpica el grau de retenció de les VE en les matrius descèl·lularitzades. D'altra banda, la tinció amb PKH26 ens ha permès detectar la presència i distribució de les VE dins de les matrius mitjançant microscòpia de fluorescència confocal. Finalment, hem comprovat la presència de VE en les matrius per microscòpia electrònica de rastreig, que ha fet evident el grau òptim de retenció de VE en l'interior d'ambdós tipus de matrius analitzades.

Per a l'anàlisi de les propietats immunomoduladores de les matrius en combinació amb les VE, s'ha estudiat l'efecte sobre la resposta de citocines inflamatòries de PBMC estimulades mitjançant PMA i Io. Cal destacar que la presència de matriu pericardíaca carregada amb cATDPC-VE disminueix els nivells de secreció de citocines proinflamatòries (IFN γ i TNF α) i augmenta els d'IL-6 en comparació amb les PBMC estimulades soles o en presència de la matriu miocardiaca més les cATDPC-VE. Juntament amb el fet que la matriu pericardíaca és capaç de retenir més volum de VE, aquest menor grau d'immunoreactivitat detectat ha determinat que la matriu pericardíaca sigui l'escollida per ser provada en els experiments *in vivo*.

Referent a l'anàlisi de la capacitat regenerativa de la matriu enriquida amb VE en el model porcí d'IM, no s'ha estudiat *in vivo* l'administració combinada de la matriu pericardíaca amb l'AGTP, ja que estudis previs del nostre grup han demostrat que la dita combinació no exerceix cap efecte beneficiós en comparació amb l'administració de la matriu extracel·lular pericardíaca sola, i l'infiltrat inflamatori observat en la zona isquèmica és molt més evident en l'abordatge de combinació (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 Part C Methods. 2017 Nov;23[11]:736-744).

Alternativament, s'ha realitzat un estudi *in vivo* en el model d'IM porcí de seguiment a 6 dies posttractament. Aquest estudi ha estat dut a terme per avaluar la seguretat i la biodistribució de les cATDPC-VE a curt termini, i poder determinar-ne el potencial efecte antiinflamatori demostrat prèviament *in vitro*. En particular, es van incloure 8 porcs sotmesos a un IM. Posteriorment els animals van ser aleatoritzats en dos grups d'estudi: control (n = 4; implantació d'una matriu descel·lularitzada pericardíaca amb hidrogel) i tractament (n = 4; implantació de matriu pericardíaca descel·lularitzada enriquida amb VE aïllades de cATDPC d'origen porcí marcades amb NIR815). Les matrius es van implantar 30 minuts postinducció de l'IM i cobrint l'àrea isquèmica; els animals van ser recuperats i estabulats durant 6 dies.

Sis dies després de la implantació de les matrius vam detectar la presència de cATDPC-VE marcades amb NIR815, tant a la matriu implantada com a la zona d'infart en els animals tractats mitjançant tecnologia d'imatge de fluorescència. Mitjançant l'estudi histològic vam poder comprovar que totes les matrius es van integrar correctament al miocardi, tot mostrant fenòmens de neoinnervació i neovascularització independentment de si eren o no enriquides amb VE. No obstant això, la presència de cATDPC-VE va induir una major densitat vascular dins de les matrius en els animals tractats. Pel que fa a l'àrea d'IM, els animals tractats van mostrar menor presència de monòcits infiltrats (CD163+) al nucli de l'infart, mentre que no es van trobar diferències a les matrius implantades. A més, es va observar una tendència de menor fibrosi en el nucli de l'infart dels animals tractats amb cATDPC-VE.

3. Rellevància i possibles implicacions

La insuficiència cardíaca és l'etapa final de moltes malalties cardiovasculars, com és el cas de la produïda com a causa de la cicatriu que es forma després d'un infart agut de miocardi. L'IM continua sent una afectació molt negativa que limita en gran mesura la qualitat de vida, tant d'homes com de dones a tot el món. En aquest context, les estratègies terapèutiques dissenyades per limitar la remodelació postisquèmica cap a una insuficiència cardíaca poden prevenir la dilatació ventricular i preservar una estructura de suport per a una contracció efectiva dels cardiomiòcits. En aquest sentit, amb el projecte que s'ha dut a terme hem desenvolupat una nova estratègia

terapèutica que podria millorar la recuperació dels pacients amb cicatrius postinfart, als quals les opcions de teràpia actuals són en la majoria de casos agressives i/o limitades.

Les implicacions clíniques del projecte poden dividir-se preferentment en dos vessants principals:

1. L'aplicació de l'AGTP presenta avantatges i beneficis clínics potencials en diverses àrees importants:

- Integració d'ambdues aproximacions terapèutiques, teràpia cel·lular i enginyeria de teixits, en un sol procediment, tot reduint considerablement les despeses en processos tècnics, instal·lacions especialitzades i personal qualificat.
- Millora de l'eficàcia resultant de la teràpia cel·lular, tot prevenint: 1) danys miocardiàcs i risc d'arrítmies ventriculars induïdes en el cas de la injecció intramiocardiàca de cèl·lules; 2) migració inespecífica de les cèl·lules administrades a òrgans remots després de l'administració sistèmica/intravenosa, i 3) resposta adversa del sistema immunitari quan s'alliberen cèl·lules mare al·logèniques.
- Retenció de cèl·lules mare sobre el miocardi isquèmic, on poden exercir els efectes desitjats i afavorir les connexions vasculars i la migració cel·lular des de l'empelt adipós al miocardi subjacent. D'altra banda, el reclutament de cèl·lules proregeneratives de l'hoste amb funció antifibròtica, antiinflamatòria, cardioprotectora, proangiogènica també pot ser crucial en els efectes positius de l'AGTP.
- Minimització de complicacions desfavorables derivades de la manipulació de cèl·lules mare en condicions de cultiu *ex vivo*. Així mateix, els sistemes de cultiu cel·lular oberts i semioberts poden no complir les recomanacions de les agències reguladores i s'associen potencialment a risc de contaminació i alteracions cromosòmiques i productes finals no adequats per a ús clínic. L'expansió cel·lular a gran escala augmenta enormement els costos de producció a causa de la necessitat de formulacions de medis de grau clínic i processos en entorns controlats.
- Reducció i millora de la mida de l'infart i la funció cardíaca. Els resultats preclínic mostren una reducció important de la mida de l'infart i un grau menor de fibrosi cicatricial en termes de dipòsit total de col·lagen després de la implantació de l'AGTP. En el nostre assaig clínic AdiFLAP, es va observar una reducció significativa de la proporció de necrosi i una tendència de disminució dels volums cardíacs després de 3 mesos d'evolució, amb un perfil de seguretat excel·lent quant a esdeveniments arrítmics.

- Gràcies al fet que aquest projecte ha permès la realització del primer assaig clínic amb l'AGTP (NCT01473433, AdiFLAP trial), s'ha pogut posar en marxa un nou assaig clínic fase II per demostrar l'eficàcia d'aquesta tècnica quirúrgica (NCT02798276, AGTP II trial). Es tracta d'un assaig multicèntric amb un augment exponencial del nombre de pacients participants. Si es confirmen els resultats positius en aquest segon assaig, es podran traslladar els beneficis obtinguts a la pràctica clínica. És a dir, es podrà comptar amb una nova opció terapèutica per a aquells pacients per als quals els tractaments actuals són insuficients.

2. Els assajos preclínic d'administració de VE en el model porcí d'IM han contribuït al desenvolupament d'àrees específiques, tot incrementant substancialment el nostre coneixement en diversos àmbits:

- Ciències dels materials: l'ús de biomaterials en aquest projecte ha complert amb paràmetres bàsics, com l'estabilitat mecànica, l'elasticitat, la porositat i els requisits geomètrics. L'origen cardíac dels materials utilitzats han imitat els entorns cel·lulars necessaris per induir i controlar les funcions cel·lulars, la diferenciació i la vasculogènesi, i s'han comportat com un vehicle òptim per a l'administració local de VE multifuncionals. La combinació de VE i matrius com a nova estratègia terapèutica de teixits ha esdevingut un repte important assolit amb èxit durant el transcurs del projecte.

- Ciències biomèdiques: els experiments *in vitro* i *in vivo* realitzats durant el projecte han representat un pas crucial per estudiar el paper dels factors que afecten la funció de les VE i la de les cèl·lules pròpies de l'hoste després del tractament amb el nou bioimplant. Els avenços adquirits ens ajudaran a millorar la nostra comprensió dels mecanismes cel·lulars i moleculars subjacents que regeixen la regeneració cardíaca. En aquest mateix sentit, les implicacions potencials sobre les metodologies mèdiques poden ser grans i esperem que produeixin conseqüències directes a l'hora de promoure la incorporació de nous paradigmes en el camp d'estudi i aplicació de noves intervencions quirúrgiques cada vegada més fiables i eficients.

- Avenç mèdic: els principals resultats del projecte han contribuït substancialment a l'establiment d'una nova plataforma terapèutica i a millorar significativament els resultats obtinguts dels tractaments existents per a la reparació del teixit cardíac infartat. D'una banda, la translació dels estudis preclínic a estudis clínic de fase I-II obre un enfocament completament nou per a la regeneració cardíaca. D'altra banda, el

nou bioimplant que s'ha desenvolupat és fàcil de dissenyar i no requereix instrumentació gaire específica ni costosa per fabricar-lo.

4. Bibliografia 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, Cediél 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 Infarction (en revisió).
Journal of Extracellular Vesicles.